



**UNIVERSIDAD NACIONAL
"PEDRO RUIZ GALLO"**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**"ANTIBIOTIPO DE CEPAS BACTERIANAS AISLADAS EN
HEMOCULTIVOS POSITIVOS DE PACIENTES DEL
SERVICIO I DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS EN EL
PERIODO 2014"**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE:
MÉDICO CIRUJANO**

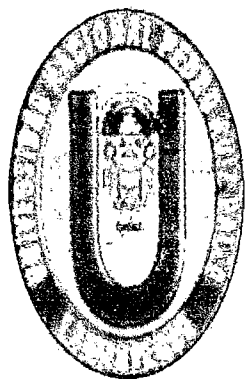
AUTORA:

Bach. PERALES GAMARRA, ANALY DEL PILAR

ASESOR:

M. Sc. JAIME SALAZAR ZULOETA

LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“ANTIBIOTIPO DE CEPAS BACTERIANAS AISLADAS EN
HEMOCULTIVOS POSITIVOS DE PACIENTES DEL
SERVICIO I DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS EN EL
PERIODO 2014”**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

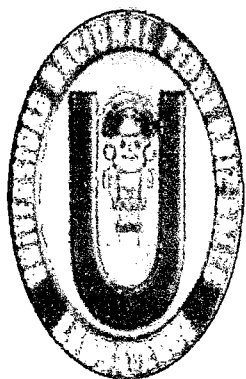
AUTORA:

Bach. PERALES GAMARRA, ANALY DEL PILAR

ASESOR:

M. Sc. JAIME SALAZAR ZULOETA

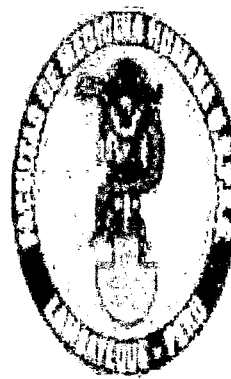
LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“ANTIBIOTIPO DE CEPAS BACTERIANAS AISLADAS EN
HEMOCULTIVOS POSITIVOS DE PACIENTES DEL
SERVICIO I DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS EN EL
PERIODO 2014”**

TESIS

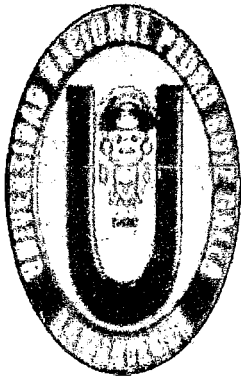
**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

Bach. Analay del Pilar Perales Gamarra

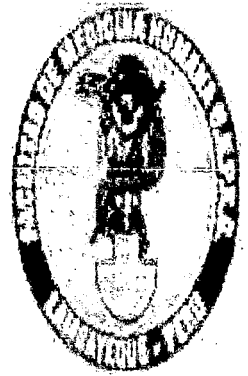
AUTORA

M. Sc Jaime Salazar Zuloeta

ASESOR



UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

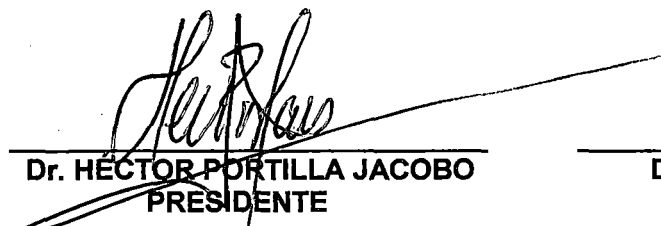


**“ANTIBIOTIPO DE CEPAS BACTERIANAS AISLADAS EN
HEMOCULTIVOS POSITIVOS DE PACIENTES DEL
SERVICIO I DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS EN EL
PERIODO 2014”**

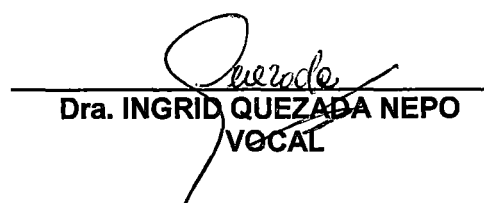
TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR Y EXAMINADOR:


Dr. HÉCTOR PORTILLA JACOBO
PRESIDENTE


Dr. VÍCTOR LINARES BACA
SECRETARIO


Dra. INGRID QUEZADA NEPE
VOCAL


Dr JULIO PATAZCA ULFE
SUPLENTE

DEDICATORIA

En un día tan especial como hoy empiezo a recordar mi vida hace 7 años. Dentro de los más bellos recuerdos está el día en que inicié esta gratificante Profesión. Siempre recuerdo la emoción y orgullo de mis padres al expresarle mi decisión vocacional y la fuerza que me transmitían para seguir luchando. Dejando de lado el trabajo extenuante, lo más importante siempre era seguir adelante con mis metas y nunca dejar de luchar.

Este trabajo está dedicado:

A Dios, el Ser Supremo que nunca me abandona y que siempre se manifiesta en la sonrisa de gratitud de nuestros pacientes.

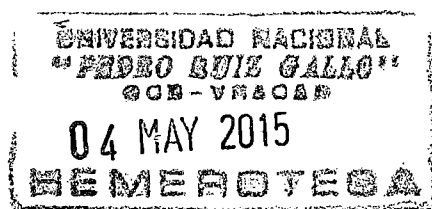
A mis padres, Flavio y Rocío, los seres más especiales de mi vida, que siempre me brindan su apoyo incondicional en cada una de mis metas trazadas.

A mi hogar, la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, que no solo nos brindó conocimientos, también ayudó a desarrollar y crecer más nuestra orientación de Servicio.

AGRADECIMIENTOS

Aprovecho estas cortas pero valiosas líneas para agradecer muy especialmente a mi maestro y amigo, Dr. Jaime Salazar Zuloeta, agradecerle su tiempo, confianza y dedicación para compartirme sus enseñanzas. Gracias Dios por permitir la presencia de personas maravillosas en mi vida: mis padres, mi hermano y amigos incondicionales.

ÍNDICE



	Pág.
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCION.....	9
II. MATERIALES Y METODOS.....	39
III. ASPECTOS ÉTICOS.....	43
IV. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN.....	45
V. DISCUSION.....	78
VI. CONCLUSIONES.....	86
VII. RECOMENDACIONES.....	89
VIII. REFERENCIASBIBLIOGRAFICAS.....	91
IX. ANEXOS.....	98

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades infecciosas fueron las causantes de la mayor parte de las muertes a nivel mundial en los siglos pasados. La era antibiótica disminuyó el impacto de estas entidades. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total al efecto del antibiótico. El antibiotipo o perfil de resistencia de una bacteria nos orienta en el manejo terapéutico. Nuestro objetivo es determinar el antibiotipo en cepas aisladas de hemocultivos positivos de pacientes de los Servicios de Cuidados Intensivos.

Métodos: Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, población de todos hemocultivos positivos con su antibiograma en pacientes atendidos en el servicio I de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, durante el periodo Enero a Diciembre del 2014. Para la obtención de la información empleamos la técnica de inspección de historias clínicas. Se analizó datos con el Programa Excel y SPSS.

Resultados: Se obtuvieron 160 hemocultivos positivos, aislados en 111 pacientes, 51% de los cuales mayores de 60 años. Con predominio de Gram negativos (58%). Procedencia de áreas clínicas en 71%. Producción de BLEE en 65% de *E. coli*. Resistencia a Oxacilina en 77% de *S. aureus* y 97% de *S. coagulasa negativos*.

Conclusiones: En pacientes hospitalizados más de 10 días es más frecuente encontrar *Staphylococcus aureus* resistentes a Oxacilina. No existe relación entre días hospitalizados y bacterias productoras de BLEE.

Palabras claves: Antibiograma, Resistencia, Sensibilidad.

ABSTRAC

Introduction: Infectious diseases were the cause of most deaths worldwide in past centuries. The antibiotic was the impact of these entities. Bacterial resistance is a growing phenomenon characterized by a partial or total effect of antibiotic refractoriness. The antibiotype or bacteria resistance profile orients us in the therapeutic management. Our objective is determine the antibiotype in bacterium isolated from positive blood cultures of patients in Critical Care.

Methods: Our research was descriptive, retrospective, population of all positive blood cultures with profile sensitivity in patients of Critical Care from National Hospital Edgardo Rebagliatti Martins, during the period January to December 2014. The Information was obtained with inspection of medical records. Data was analyzed in Excel and SPSS program.

Results: 160 positive blood cultures isolated in 111 patients, 51% of those over 60 years. Frequency of bacterium Gram negative was 58%. Origin of clinical areas in 71%. ESBL production in 65% of *E. coli*. Resistance to oxacillin in 77% of *S. aureus* and 97% of *S. coagulase negative*.

Conclusions: In hospitalization over 10 days are more frequently found *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin. There isn't relationship between hospitalization days and ESBL bacteria.

Keywords: Antibiogram, Resistance, Sensitivity

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN.

1. Situación Problemática.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infections Diseases Society of America IDSA) sigue considerando que las terapias para tratar las infecciones resistentes a los medicamentos es un tema actual muy preocupante, especialmente las infecciones causadas por patógenos gram-negativos (1). La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico. La IDSA menciona en un reporte del 2009 los gérmenes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, and *Enterobacter spp*). (1,2).

En las Unidades de Cuidados Críticos es un problema cada vez más trascendental las infecciones intrahospitalarias, casi siempre por gérmenes multidrogorresistentes. De ahí la importancia de tener una idea de los gérmenes más comunes en estos servicios, es decir tener un mapa microbiológico con sus respectivos patrones de sensibilidad y resistencia. El antibiograma es un perfil de resistencia del microorganismo a los diferentes antibacterianos. (3).

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son las áreas con mayor problema de resistencias, y constituye uno de los principales problemas de los intensivistas en su práctica clínica. (4). Es trascendental contar con un perfil microbiológico de los gérmenes más comunes en UCI e incluir dentro de este perfil características del paciente como el servicio

de procedencia y los días hospitalizado en UCI previos a la positividad del hemocultivo.

La infección con bacterias resistentes a los antibióticos a menudo causa retraso en la terapia antibiótica apropiada, trayendo como consecuencias mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes (5). Una buena terapia empírica es basada en un conocimiento de los gérmenes más comunes en un servicio y su perfil de resistencia. Nuestros esfuerzos deben estar orientados a la reducción de la administración de tratamiento antimicrobiano inadecuado para los pacientes hospitalizados con estas infecciones. (7). Por esta razón resaltamos la importancia de este trabajo de investigación que busca ayudar a definir un buen Perfil de Resistencia a Antibióticos o como nosotros llamamos Antibiotipo de los pacientes de UCI de nuestro hospital.

1.1. Antecedentes

Las enfermedades infecciosas fueron las causantes de la mayor parte de las muertes a nivel mundial en los siglos pasados. Con el advenimiento de la era antibiótica y con el desarrollo de potentes fármacos antibióticos, se disminuyó de manera considerable el impacto de estas entidades estableciendo de alguna forma un control en la morbimortalidad generada por su causa. Sin embargo, la interacción constante entre microorganismo y antibiótico permitió que se desarrollaran progresivamente mecanismos de resistencia que limitan la acción eficiente de los antibióticos frente a las bacterias. Esta secuencia de hechos ha permitido que las enfermedades infecciosas reemerjan como una causa importante de mortalidad en todo el mundo, lo que

exige un enfoque minucioso y atento de estos fenómenos relacionados con la aparición de resistencias bacterianas para que de alguna forma, intentemos conocer su origen y lograr su control y su prevención. La IDSA hace una llamada de atención con el fin de crear un plan de acción para combatir esta epidemia de infecciones antibiótico - resistentes. (6)

La administración de tratamiento antimicrobiano inadecuado a pacientes en estado crítico con infecciones del torrente sanguíneo está asociada con una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con tratamiento antimicrobiano adecuado. Estos datos sugieren que los esfuerzos deben estar orientados a la reducción de la administración de tratamiento antimicrobiano inadecuado para los pacientes hospitalizados con estas infecciones. (7)

Los pacientes con trastornos subyacentes graves que requieren cuidados intensivos son particularmente propensos a las infecciones nosocomiales causadas por patógenos oportunistas o cepas hospitalarias de bacteria.

Según la revista "Critical Care Medicine" en el 2001 se publica sobre las particularidades a considerarse en la flora microbiana propia de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) antes de aplicar un esquema antimicrobiano a estos pacientes. En este servicio existen más posibilidades para la transmisión cruzada de bacterias resistentes de paciente a paciente, y los pacientes son comúnmente expuestos a los agentes antimicrobianos de amplio espectro. Las tasas de resistencia han aumentado en la mayoría de los patógenos asociados con las infecciones adquiridas en el hospital entre los pacientes ingresados en la

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Del mismo modo, los pacientes de UCI tienen dos a tres veces más probabilidades de estar infectados con un patógeno que posee un fenotipo resistente a los antibióticos de amplio espectro, mientras más tiempo permanezca hospitalizado en UCI (Ejemplo > 7 días). (8)

Estos datos son importantes pues nos orientan sobre un tratamiento empírico que se pueda administrar antes de los resultados de cultivo y patrones de sensibilidad. Paz Rojas et al, habla de una “lista de choque”, que debe contar cada hospital que nos permita conocer anticipadamente los microorganismos más frecuentes en nuestra área hospitalaria y los patrones de sensibilidad. En dicho estudio, realizado en el Hospital Guillermo Almenara, mencionan que es necesario para toda UCI tener conocimiento de la flora que coloniza e infecta a sus pacientes y del nivel de resistencia, sensibilidad y patogenicidad de estas bacterias, más aún si se conoce que estas varían entre instituciones de una misma región, ciudad o entre diversas áreas de una misma institución (9)

En el mes de marzo del 2006 la IDSA publicó una “lista de choque” para enfatizar sobre la importancia de seis gérmenes de alto riesgo no sólo por su virulencia sino por ser resistentes a la mayoría de antibióticos que disponemos. Estos microorganismos multiresistentes son: *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus* spp, *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa*. (10)

Asimismo en enero del 2008, esta sociedad llamó la atención a la comunidad médica sobre la epidemia de infecciones resistente a

antibióticos en numerosos patógenos como los señalados y la gravedad de las mismas (6).

Ibrahim et al demostraron en un estudio de cohortes prospectivo que el riesgo relativo de mortalidad hospitalaria fue de 2,8 en pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano inadecuado en comparación con los que recibieron tratamiento adecuado, el porcentaje de mortalidad varió de 61.9% a 28,4% entre ambos grupos. (7) Está demostrado que la mortalidad se incrementa por un tratamiento antibiótico incorrecto, por lo tanto el tratamiento empírico debe basarse según la epidemiología y los patrones de resistencia y susceptibilidad.

Dado que en los países en vías de desarrollo las enfermedades infecciosas continúan siendo una de las principales causas de muerte, ha recobrado importancia el desarrollo de sistemas de vigilancia epidemiológica. En los últimos años, la mortalidad y morbilidad relacionadas a infecciones nosocomiales se ha incrementado debido al aumento de la resistencia antibiótica.(11) En los países en desarrollo existen factores que contribuyen al incremento de la resistencia, entre ellos la ausencia de políticas claras para la formulación de antibióticos, la precaria situación de los sistemas de salud, el escaso número de investigaciones y la poca funcionalidad en muchos hospitales del sistema de vigilancia y control de las infecciones. (12).

En las cuatro últimas décadas la aparición y diseminación del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) ha convertido este agente patógeno en responsable de un gran número de infecciones intrahospitalarias en todos los continentes (9, 36,37).

Según los últimos datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las seis bacterias Eskape son responsables de dos tercios de todos los de la salud asociadas a la atención las infecciones (infecciones hospitalarias). (2) Ellos son:

Especies de *Enterococcus*: Los enterococos son responsables de uno de cada ocho infecciones hospitalarias en el período 2006-2007. Un estudio de 2004 encontró cerca de dos tercios de las infecciones de *E. faecium* sangre eran resistentes a la vancomicina, uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratar las infecciones por enterococo. Algunos médicos están tratando cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina con los nuevos antibióticos linezolid, daptomicina y tigeciclina, pero estos fármacos no se han estudiado ampliamente para su uso contra estas infecciones. Además, muchos pacientes no pueden tolerar.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA) se han notificado brotes entre los deportistas sanos, los reclutas militares, escolares, y otros. SARM causó unas 94.000 infecciones invasivas - más de 19.000 de ellos fatales - en 2005, según un estudio reciente de los CDC. MRSA es una amenaza grave y creciente en los hospitales y otros centros de salud, pero este estudio encontró que el 14 por ciento de los pacientes no había exposición previa evidente. Varios nuevos medicamentos son eficaces contra estas infecciones. Sin embargo, todos menos uno se administra por vía intravenosa y son principalmente para ser utilizado en hospitales. Muchos pacientes no pueden tolerar estos potentes medicamentos.

Klebsiella spp: Estas bacterias gram-negativas causan infecciones en las vías urinarias, biliares y gastrointestinales, y en heridas por trauma. Especies de *Klebsiella* y *E. coli* en conjunto representaron el 18 por ciento de todas las infecciones hospitalarias en el período 2006-2007, y una proporción cada vez mayor de estas dos bacterias tienen mayor resistencia a una gama extraordinaria de antibióticos.

Acinetobacter baumannii: La resistencia a los medicamentos es un problema importante en las infecciones por *Acinetobacter*, que son responsables de alrededor del 3 por ciento de todas las infecciones hospitalarias. Han surgido cepas que son resistentes a todos los fármacos.

Pseudomona aeruginosa: *Pseudomona* es un problema particular para los pacientes en respiradores y las personas con fibrosis quística. Ocho por ciento de todas las infecciones hospitalarias son causadas por *P. aeruginosa*, y una cuarta parte de ellos son resistentes a los carbapenémicos, una clase de antibióticos de uso común de estas infecciones. No hay nuevos fármacos en desarrollo para estas infecciones muy resistentes.

Especies de *Enterobacter*: Una de cada 20 infecciones hospitalarias se debe a este grupo de bacterias. Especies de *Enterobacter* han desarrollado resistencia de amplio espectro a múltiples clases de antibióticos. Uno de los medicamentos, la tigeciclina, podrían trabajar en contra de estas infecciones.

Debido a que son pocas las investigaciones existentes sobre este tema a nivel nacional me propongo hacer un estudio que muestre el perfil microbiológico con su respectivo antibiograma en el servicio I de Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, a través del estudio de hemocultivos positivos de muestras de pacientes hospitalizados con sospecha clínica de infección e infectados en el periodo de 2014.

2. MARCO LÓGICO.

2.1. Fase teórica:

2.1.1. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTI MICROBIANO FRENTE AL PATÓGENO DIANA (13)

2.1.1. A. *Tratamiento antimicrobiano empírico.*

En la mayoría de los casos, la selección del tratamiento antimicrobiano inicial procede de modo empírico, antes de que se identifique el organismo causal o se analice la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. La primera decisión del clínico es decidir si los síntomas del paciente representan probablemente una infección. La fiebre puede ser consecuencia de procesos neoplásicos, reumatológicos o no infecciosos y no necesariamente implica la presencia de una infección. Las causas no infecciosas de fiebre tales como tromboflebitis venosa profunda, reacción medicamentosa, o vasculitis pueden plantear un riesgo tan grande al paciente como la infección y no hay que pasarlas por alto.

Los síntomas y signos adicionales y los datos de laboratorio o radiográficos suelen ayudar a definir más claramente si es probable la infección y, si es así, ayudar a localizar los órganos y sistemas afectados. Esta información permite una predicción inicial sobre los organismos probablemente implicados. Por ejemplo, si los datos iniciales nos llevan a sospechar un diagnóstico de neumonía de adquisición comunitaria en una persona previamente sana que no tiene una exposición inusual, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias atípicas tales como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* aparecerían de modo predominante en la lista de patógenos potenciales para seleccionar como objetivos del tratamiento antimicrobiano. El examen de una preparación teñida al Gram de un esputo expectorado puede proporcionar una información valiosa. El aspecto prominente de cocos grampositivos en racimos, por ejemplo, alertaría al clínico sobre la posible presencia de *Staphylococcus aureus*, algunas de cuyas cepas son en la actualidad resistentes a meticilina.

A partir de una serie de recursos se dispone de guías en relación con los probables patógenos de infecciones según localizaciones específicas y la susceptibilidad de estos organismos a los agentes antimicrobianos. En algunos casos puede predecirse la susceptibilidad de patógenos sospechados con un grado de certeza elevado. Por ejemplo, aislados de *Streptococcus pyogenes* siguen siendo uniformemente susceptibles a la penicilina G. En otros casos, ha aparecido resistencia a antimicrobianos previamente considerados muy activos frente a una especie dada. Las tasas de resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol o incluso a

fluoroquinolonas entre aislados de *Escherichia coli* son en la actualidad sustanciales en algunos centros. Las tasas de resistencia en relación con un organismo dado pueden variar ampliamente por regiones, por centros sanitarios e incluso por área de atención a pacientes dentro de un hospital dado. Por este motivo, el acceso a datos acumulativos actualizados de modo periódico sobre los perfiles de susceptibilidad específicos de una institución puede ser muy importante. Presentados típicamente en forma tabular, estos «antibiogramas» muestran el porcentaje de patógenos bacterianos aislados recientemente (agrupados por género o especie) que se han mostrado «susceptibles» a los antibióticos analizados y pueden ayudar a guiar la selección de regímenes apropiados para el tratamiento empírico y dicho sitio de práctica médica.

2.1.1. B. Tratamiento antimicrobiano definitivo.

La identificación del microorganismo causal y la determinación de su susceptibilidad a los fármacos existentes sirven de base para optimizar los regímenes en busca de un tratamiento antimicrobiano definitivo. Con frecuencia, los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico son apropiados para el tratamiento definitivo y puede continuarse con su empleo. En otras ocasiones, la identificación y los resultados de las pruebas de susceptibilidad permiten cambiar a un antimicrobiano de espectro más estrecho, mejor tolerado o menos caro. En algunas ocasiones, los resultados de las pruebas de susceptibilidad dictan la necesidad de ampliar el espectro de un régimen antibiótico añadiendo o

sustituyendo agentes activos frente a patógenos inadecuadamente seleccionados como objetivos por el régimen empírico inicial.

En casi todos los casos es deseable probar la susceptibilidad de un organismo infeccioso directamente a los antimicrobianos que puedan ser útiles. Para extender el ejemplo citado anteriormente, aunque no sea necesario probar la susceptibilidad de *S. pyogenes* a la penicilina G, algunos aislados son resistentes a los antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, azitromicina u otros fármacos), de modo que probar otros agentes alternativos podría ser de utilidad en los pacientes que no toleren los antibióticos β -lactámicos. Aun cuando pueda predecirse la actividad de ciertos antimicrobianos con gran confianza, sigue siendo útil realizar las pruebas de susceptibilidad. Por ejemplo, los estudios de vigilancia que han examinado cientos de aislados predicen que la vancomicina o el linezolid inhibirían la práctica totalidad de las cepas de *S. aureus* aisladas de muestras clínicas. Atendiendo a datos estadísticos, no parecería que el análisis de estos agentes estuviera justificado; sin embargo, en la actualidad se han encontrado raros aislados resistentes a estos agentes, y parecería ventajoso detectar tales aislados con fines tanto terapéuticos como epidemiológicos. La demostración de la susceptibilidad a los agentes utilizados comúnmente distintos a vancomicina o linezolid en este ejemplo posibilita también el diseño de regímenes potencialmente menos caros o más cómodos. Al evitar la utilización intensiva de solo una o dos clases de fármacos, los clínicos pueden minimizar potencialmente la presión selectiva en relación con la resistencia de estos antimicrobianos valiosos.

En la mayoría de los patógenos bacterianos, la resistencia a los agentes empleados comúnmente es lo suficientemente frecuente como para que sea esencial el análisis de los antimicrobianos considerados para el tratamiento definitivo. Esta observación es especialmente manifiesta en relación con las bacterias gramnegativas. Los organismos de la familia Enterobacteriaceae resistentes a múltiples antibióticos se aíslan con suficiente frecuencia, incluso en pacientes ambulantes, por lo que ya no puede asegurarse la susceptibilidad a los agentes considerados previamente como ampliamente activos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Nos encontramos con problemas aún más desafiantes de resistencia medicamentosa en aislados de especies tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

2.1.1. C. Pruebas de susceptibilidad.

Se dispone de varios métodos para determinar la susceptibilidad de un aislado bacteriano a los agentes antimicrobianos que pudieran ser considerados para el tratamiento. Las pruebas utilizadas en los laboratorios de microbiología clínica en la actualidad son variaciones de tres métodos: dilución seriada, difusión en disco, y difusión en gradiente. La concentración mínima inhibidora (CMI) representa la menor concentración de un antimicrobiano analizado que inhibe el crecimiento del microorganismo en los medios de la prueba.

En el método de dilución se diluye el antimicrobiano en caldo o agar para abarcar una gama de concentraciones que disminuyen a la mitad

(generalmente), y el medio se inocula entonces con una cifra estandarizada de organismos. Después de la incubación durante un período de tiempo especificado (por lo general 16 a 24 horas) a 35 a 37 °C, se examina la serie de tubos de dilución o pocillos de microvaloración (para la dilución en caldo) o placas de agar (para la dilución en agar) en busca de crecimiento en comparación con los medios de control que no contienen antibiótico. Así, se determina la CMI por inspección directa como la menor concentración que previene la turbiedad del caldo o la formación de colonias en agar. Las modificaciones de este método permiten la automatización de muchas etapas en el proceso, permitiendo de este modo una mayor eficiencia en la realización de la prueba.

En el método de difusión en disco se impregnan discos de papel con una cantidad estandarizada del antimicrobiano y se depositan en una placa de agar, cuya superficie ha sido sembrada con la bacteria a prueba. Durante la incubación, el antimicrobiano difunde desde el disco al interior del agar circundante e inhibe el crecimiento del organismo sembrado en un modo que depende de la concentración. Después de un período de incubación especificado, se determina la zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco. Con este método, no se determina la CIM directamente. En cambio, basándose en datos acumulados que correlacionan las zonas de inhibición con las CIM, se utiliza la zona medida para predecir la susceptibilidad del organismo al fármaco investigado

El método de difusión en gradiente es similar al método de difusión en disco, con la excepción de que en lugar de utilizar un disco de papel redondo impregnado con una única concentración del antimicrobiano,

esta prueba utiliza una tira impregnada con el antimicrobiano aplicada en un gradiente de concentración a lo largo de su longitud. Se deposita esta tira sobre la superficie de una placa de agar que ha sido inoculada con una suspensión del organismo investigado, y a continuación se incuba la placa. Al inspeccionar visualmente dónde se produce la intersección de la zona de inhibición del crecimiento sobre la superficie del agar con la tira (que se marca a intervalos que corresponden a equivalentes de la CMI), es posible determinar un valor de la CMI directamente.

Para efectuar e interpretar los resultados de los estudios de susceptibilidad es necesario identificar el organismo que se investiga. La naturaleza del organismo determina qué antibióticos son apropiados para la investigación.

2.1.1. C.1. *Criterios de Interpretación de las Pruebas de Susceptibilidad.*

Estos criterios están basados en la respuesta in vitro de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. Los puntos de corte y su interpretación se generan teniendo en cuenta los criterios microbiológicos, criterios de farmacocinética/farmacodinamia y clínicos. Los siguientes son los criterios de interpretación actualmente sugeridos:

Susceptible: Cuando el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas por el agente antimicrobiano cuando la dosis recomendada es usada para el sitio de la infección.

Intermedia: Cuando el microorganismo presenta una CIM del agente antimicrobiano cercano a los niveles de antibiótico usualmente alcanzados en sangre o tejidos y para los cuales la respuesta puede ser más baja que para los aislamientos susceptibles. La categoría intermedia implica la eficacia clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco es concentrado fisiológicamente o cuando se puede utilizar una dosis más alta de lo normal.

Resistente: Cuando el aislamiento no es inhibido por las concentraciones séricas del antimicrobiano normalmente alcanzadas a dosis normales.

No susceptible: Cuando el microorganismo solamente tiene la categoría de interpretación de susceptible, debido a la ausencia o rara ocurrencia de resistencia. Los aislamientos que tienen CIM por encima o un diámetro de la zona debajo de los valores indicados para el punto de corte como susceptible, puede ser reportado “no susceptible”. Un aislamiento que es interpretado como no susceptible no significa que tenga un mecanismo de resistencia. Es posible que los aislamientos con una CIM en el punto de corte de susceptible, carezcan de mecanismo de resistencia y se pueden encontrar dentro de las cepas del tipo salvaje.

Desde el punto de vista cuantitativo, la actividad de los antimicrobianos se establecerá midiendo valores de concentración mínima inhibitoria (CIM).

CIM, será la menor concentración del antimicrobiano, expresado en mg/l o µg/ ml, capaz de inhibir el crecimiento bacteriano de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC), esto es, bacterias viables en un mililitro de medio de cultivo. La CMI es la menor concentración del fármaco que

previene el crecimiento bacteriano visible durante un período de incubación de 18 a 24 horas.

CMB, Es la menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación. La CMB es la menor concentración que destruye el 99,9% de los organismos durante el mismo período de tiempo.

2.1.2. HEMOCULTIVO (14).

La indicación clásica de obtener hemocultivos, es la sospecha de bacteriemia en pacientes con o sin foco aparente de infección. Los factores clásicos asociados a la presencia de bacteriemia verdadera, son la presencia de escalofríos y fiebre mayor a 38.3°C , existencia de enfermedades subyacentes severas (usualmente mortales a un plazo no mayor a 5 años), cuadros de abdomen agudo y el antecedente de drogadicción intravenosa. También todas aquellas infecciones que producen bacteriemias continuas, como la endocarditis infecciosa y en general, las infecciones endovasculares.

Los hemocultivos se pueden clasificar según el tipo de paciente, pues los microorganismos son distintos según si se trata de un paciente inmunosuprimido o inmunocompetente, también si se trata de pacientes adultos o pediátricos o si se trata de enfermos que estén o no bajo terapia antimicrobiana. Según la toma de la muestra pueden ser hemocultivos periféricos o centrales (obtenidos a través de un catéter venoso central). También pueden clasificarse según el tipo de microorganismos que se esté investigando, ya que se requieren distintos sistemas de hemocultivos

según si se sospechan bacterias aeróbicas, anaeróbicas, micobacterias u hongos.

Por último, se pueden clasificar según la metodología de los distintos sistemas de hemocultivos en métodos convencionales (manuales), en sistemas semiautomatizados como el sistema Lisis-centrifugación o en sistemas automatizados como BACTEC, BacT/Alert, Septichek, etc.

2.1.3. TRATAMIENTO ANTI BACTERIANO (15).

En los 60 a 70 años transcurridos desde la introducción de las sulfamidas y penicilina, se ha elaborado un gran conjunto de agentes antibacterianos para el tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas. Esta moderna era de la quimioterapia antibacteriana ha tenido un impacto significativo en la reducción de la morbilidad y mortalidad por infecciones. También ha tenido éxito en la reducción de complicaciones infecciosas asociadas con la cirugía, traumatismo y trasplante de órganos. No obstante, la amplia utilización de antibacterianos en la medicina moderna no ha estado exenta de problemas. Estos fármacos o sus metabolitos pueden, en ocasiones, producir reacciones indeseadas, ya sea de modo directo o por la interacción con otros fármacos. Los agentes antibacterianos proporcionan también una presión selectiva para la aparición de resistencia. A pesar de la existencia de un gran número de fármacos, la aparición de cepas multirresistentes de neumococos, estafilococos, enterococos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium tuberculosis* demuestra la necesidad de otros antibacterianos.

2.1.3. A. MECANISMOS DE ACCIÓN.

El éxito clínico de los antibacterianos se debe a su toxicidad selectiva in vivo porque principalmente destruyen o inhiben el crecimiento de microorganismos sin infligir daño en el huésped. Esta acción se lleva a cabo al atacar dianas únicas de bacterias o más susceptibles a la inhibición en bacterias que en las células humanas. El peptidoglucano de la pared celular es único de las bacterias y ha sido una diana de mucho éxito para el desarrollo de muchos antibióticos β -lactámicos y glucopéptidos. El ribosoma bacteriano es más pequeño que el ribosoma de las células de los mamíferos, tiene una afinidad muy superior por los aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina y tetraciclinas. Las bacterias tienen que sintetizar dihidrofolato, mientras que las células de los mamíferos pueden formar dihidrofolato a partir de fuentes de la alimentación. Las enzimas implicadas en esta síntesis son inhibidas por las sulfamidas. La enzima bacteriana dihidrofolato reductasa, que convierte el dihidrofolato a tetrahidrofolato activo, se une al trimetoprim con una avidez unas 55.000 veces superior a la enzima de las células de los mamíferos. En la Tabla Nº 01 se enumeran el sitio y mecanismo de acción de las principales clases de los agentes antibacterianos.

TABLA 1: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS				
Agente	Sitio de acción	Efecto	Bactericida	Bacteriostático
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y aztreonam)	Pared celular: proteínas fijadoras de penicilina	Inhiben el entrecruzamiento del peptidoglucano (transpeptidación), alteran la síntesis de la pared celular	+	En ocasiones (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina.	Pared celular: precursor o-alanil-o-afanina terminal del pentapéptido del peptidoglucano	Inhiben la polimerización de los precursores disacáridos al peptidoglucano (transglucosilación), alteran la síntesis de la pared celular	+	En ocasiones (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Rápida despolarización del potencial de membrana	+	En ocasiones (enterococos)
Aminoglucósidos	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 30S	Inhiben la elongación peptídica, causan una lectura errónea del código genético, inhiben la síntesis de proteínas	+	
Tetraciclinas	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 30S	Inhiben la unión del ARN de transferencia, inhiben la síntesis de proteínas	En ocasiones	+
Cloranfenicol	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 50s	Bloquea la unión de aminoacil ARNt, inhibe la síntesis de proteínas	En ocasiones	+
Macrólidos	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 50s	Bloquean la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhiben la síntesis de proteínas.	En ocasiones	+
Clindamicina	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 50s	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhiben la síntesis de proteínas	En ocasiones	+
Linezolid	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 50s	Bloquea la formación del complejo de iniciación 70S, inhibe la síntesis de proteínas	En ocasiones	+
Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos: subunidad B de la ARN polimerasa dependiente de ADN	Inhibe la síntesis de ARN	+	
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Daña los ácidos nucleicos, inhibe la síntesis de ADN	+	
Quinolonas	Síntesis de ácidos nucleicos: ADN girasa y topoisomerasa i.v.	Alteran el superenrollamiento de ADN, previenen la descatenación de moléculas de ADN después de la replicación, inhiben la síntesis de ADN	+	
Sulfamidas	Síntesis del ácido fólico: dihidropteroato sintetasa	Inhibición competitiva de la síntesis del dihidrofolato a partir del ácido p-aminobenzoico, pteroato y ácido glutámico		+
Trimetoprima	Síntesis del ácido fólico: dihidrofolato reductasa	Inhibe la reducción del dihidrofolato a ácido tetrahidrofólico		+

Fuente: Tratado de Medicina Interna. Cecil. William A. Craig "Capítulo 309: Tratamiento antibacteriano". Ed 23°. 2009. Pág. 2150-2165.

Los antibacterianos que inhiben solo el crecimiento bacteriano se denominan bacteriostáticos, mientras que los que destruyen bacterias durante un período de 18 a 24 horas reciben la denominación de bactericidas. En ocasiones, el mecanismo de destrucción bacteriana es diferente al mecanismo de la inhibición bacteriana en relación con algunos antibacterianos. En la mayoría de las bacterias, la inhibición de la pared celular por las penicilinas activa de modo indirecto las enzimas bacterianas (mureína hidrolasas) que causan destrucción por lisis celular. Las combinaciones de fármacos pueden producir efectos antibacterianos que son superiores a la suma de las actividades antimicrobianas individuales, relación que se denomina *sinergia*. Por ejemplo, la penicilina, ampicilina y vancomicina pueden aumentar la captación bacteriana de aminoglucósidos, con lo que se produce una sinergia bacteriana frente a los enterococos. La inhibición secuencial de múltiples etapas en la vía biosintética, como la inhibición de la síntesis de ácido fólico por una sulfamida y trimetoprima, puede dar lugar también a sinergia.

2.1.3. B. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA SELECCIÓN DE ANTIBACTERIANOS.

2.1.3. B.1. *Organismo infeccioso y pruebas de susceptibilidad.*

Un tratamiento eficaz depende de la identificación del patógeno causal por medio de cultivos apropiados, tinción de Gram de muestras biológicas (esputo, pus, etc.) o atendiendo a los hallazgos clínicos. Dado que con frecuencia se requiere tratamiento antes de conocer los resultados de los

cultivos y de las pruebas de susceptibilidad, el clínico ha de ser capaz de formular los organismos probables en relación con el sitio y gravedad de la infección y las enfermedades de base en el paciente. El conocimiento de los patrones de susceptibilidad locales en relación con diversos antibacterianos ayuda al clínico a decidir si el tratamiento inicial debe considerar la posibilidad de organismos resistentes, tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Se pueden realizar modificaciones en el tratamiento una vez se conozcan los resultados del cultivo y susceptibilidad. El régimen antimicrobiano final debe ser lo más específico posible. El método estándar para determinar la actividad antimicrobiana in vitro es la determinación de la *concentración mínima inhibidora* (CMI) y la *concentración mínima bactericida* (CMB). Los valores de la CMI y las pruebas cualitativas, como el método de difusión en disco, se utilizan para clasificar los organismos como *susceptibles*, *intermedios* o *resistentes* utilizando estándares establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute. Muchos laboratorios utilizan técnicas automatizadas para informar los valores de la CMI de modo rutinario. Las determinaciones de la CMB se reservan para infecciones en las que se requiere la actividad bactericida. Se dice de un organismo que es tolerante cuando no es destruido por un antibiótico que generalmente destruye dicha especie, y suele definirse como una CMB superior a 16 veces la CMI.

2.1.3. B.2. Resistencia antimicrobiana.

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en una limitación importante para el éxito continuado de la quimioterapia antibacteriana.

Los mecanismos de resistencia son variados e incluyen la alteración de la diana del fármaco, una menor permeabilidad de la membrana celular externa, una salida activa del fármaco de la célula bacteriana, e inactivación del fármaco (Tabla N° 02).

TABLA 2: MECANISMOS DE LA RESISTENCIA ANTIBACTERIANA		
Agente antibacteriano	Mecanismo	Organismo representativo
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Alteración de la diana (proteínas fijadoras de penicilinas) Disminución de la permeabilidad Aumento de la expulsión β-lactamasas	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM), <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina, <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , Enterobacteriaceae (incluye BLEE), <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
Aminoglucósidos	Enzimas inactivadoras (acetilación, adenilación, fosforilación) Disminución de la permeabilidad Aumento de la expulsión Disminución de la unión ribosómica	<i>S. aureus</i> , enterococos, <i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , enterococos <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , micobacterias (estreptomicina)
Cloranfenicol	Aumento de la expulsión Disminución de la permeabilidad Enzima inactivadora (acetilación)	<i>H. influenzae</i> Enterobacteriaceae <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , enterococos, Enterobacteriaceae
Daptomicina	Alteración de la diana	<i>S. aureus</i>
Macrólidos, clindamicina	Alteración de la diana (metilación del ARN ribosómico) Aumento de la expulsión (no clindamicina o cetólido) Disminución de la permeabilidad Enzimas inactivadoras	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> (no cetólido), estreptococos, <i>Bacteroides fragilis</i> <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos Enterobacteriaceae <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Linezolid	Alteración de la diana	Enterococos, <i>S. aureus</i>
Quinolonas	Alteración de la diana (ADN girasa, topoisomerasa i.v.) Disminución de la permeabilidad Aumento de la expulsión	Enterobacteriaceae, <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Tetraciclinas	Alteración de la diana (ribosoma) Aumento de la expulsión Disminución de la permeabilidad Inactivación del fármaco	<i>N. gonorrhoeae</i> , estreptococos <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> Enterobacteriaceae <i>B. fragilis</i>
Rifampicina	Alteración de la diana (subunidad β de la polimerasa)	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
Sulfamidas, trimetoprima	Alteración de la diana (dihidropteroato sintetasa o dihidrofolato reductasa) Aumento de la producción de ácido p-aminobenzoico Disminución de la permeabilidad	Enterobacteriaceae, <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> <i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae
Vancomicina	Alteración de la diana (sitio de unión al precursor del peptidoglucano)	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>

Fuente: Tratado de Medicina Interna. Cecil. William A. Craig "Capítulo 309: Tratamiento antibacteriano". Ed 23°. 2009. Pág. 2150-2165.

Un número creciente de organismos tienen múltiples mecanismos de resistencia. Los genes que dan cuenta de estos mecanismos de resistencia se adquieren por mutaciones del ADN existente o por la adquisición de nuevo ADN. Los nuevos genes que median en la resistencia suelen diseminarse de organismo a organismo por plásmidos por medio de conjugación, transducción o transformación. Algunos genes de resistencia se hallan unidos a transposones, que pueden moverse entre plásmidos y cromosomas.

3. Problema.

¿Cuál es el antibiograma en cepas aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del servicio I de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins durante el periodo 2014?

4. Hipótesis: Es implícita.

4.1. Operacionalización de Variables.

Variable	Subvariables	Definición	Dimensiones	Indicadores	Subindicadores		Escala de medición
Antibiotipo cepas aisladas de hemocultivos positivos	Características del agente infeccioso	Características biológicas y químicas del microorganismo	Según Coloración Gram	Propiedad de retener o no el colorante cristal violeta en la pared celular bacteriana.	Bacterias Gram positivas		Nominal
			Cepa bacteriana	Cultivo puro de bacterias formada por los descendientes de un solo aislamiento.	Bacterias Gram negativas		Nominal
					Género		Nominal
					Especie		
			Según resistencia a antibióticos	Los aislados se consideran susceptibles si la MIC era ≤ 2 mg /L y resistentes si el MIC era ≥ 8 mg /L	Sensible		Ordinal
					Intermedio		Ordinal
			Según producción de enzimas	Producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Una expansión de > 5 mm en la difusión en disco .	Resistente		Ordinal
					BLEE +		Nominal
	Resistencia de Staphylococcus a Oxacilina	Resistencia o Sensibilidad a Oxacilina en Hemocultivos positivos a Oxacilina	BLEE -		Nominal		
			Resistente		Nominal		
	Características del hospedador	Atributos del paciente y del origen de la infección	Edad en años cumplidos	Cantidad de años cumplidos a la fecha de la toma de hemocultivo	Sensible		Nominal
					16-40 años		Nominal
					41-60 años		Nominal
			Procedencia del paciente	Servicio de procedencia del paciente	> 60 años		Nominal
					Quirúrgicas	Hospitalizado	Nominal
						Emergencia	
Clínicas					Hospitalizado	Nominal	
					Emergencia		
Gineco-Obstetricia					Hospitalizado	Nominal	
			Emergencia				
Días hospitalizados en UCI	Días de hospitalización previos hasta toma de muestra	0 a 2 días		Nominal			
		3 a 9 días		Nominal			
		10 o más días		Nominal			

5. Objetivos.

5.1. Objetivo General:

Determinar antibiograma en cepas aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del servicio I de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, en el periodo 2014.

5.2. Objetivos Específicos.

- ✓ Determinar patrones de sensibilidad y resistencia de bacterias gram positivas aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del Servicio I de UCI del HNERM.
- ✓ Identificar patrones de sensibilidad y resistencia de bacterias gram negativas aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del Servicio I de UCI del HNERM
- ✓ Identificar porcentaje de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE+), aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del Servicio I de UCI del HNERM.
- ✓ Identificar porcentaje de *Staphylococcus* resistentes a Oxacilina aisladas de hemocultivos positivos de pacientes del Servicio I de UCI del HNERM.
- ✓ Identificar si existe asociación entre los días de hospitalización en el Servicio I de UCI con la resistencia de la cepa bacteriana.

6. Justificación e Importancia.

El conocimiento de la prevalencia cepas bacterianas en una región, en un hospital, en una localidad y su patrón de sensibilidad y resistencia es útil para dar un tratamiento adecuado.

Debido a la falta de estudios previos en nuestro medio sobre perfiles de resistencia bacteriana en UCI, el presente estudio pretende dar a conocer el perfil de resistencia de cepas bacterianas de los agentes aislados de los servicios UCI del HNERM, lo que se asociará a un mejor conocimiento en cuanto a resistencias y respuesta al tratamiento antibiótico empírico.

Las infecciones del torrente sanguíneo constituyen el 8% de las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos y resultan en alta mortalidad, así como en estancia prolongada y altos costos.

El incremento en los patrones de resistencia antimicrobiana, como resultado de la presión selectiva por el creciente uso de antibióticos, condiciona fallas en los esquemas antimicrobianos, aumento en la morbilidad y mortalidad, en la estancia hospitalaria y en los costos de atención.

El antibiotipo es una forma práctica y sencilla de expresar la resistencia de una cepa ante un panel escogido de antibióticos. Es el reflejo fenotípico de la adquisición de genes que expresan mecanismos de resistencia de las bacterias. El antibiotipo puede estar expresado por uno o varios antibióticos y se indica por medio de las abreviaturas de los agentes. La utilidad de este concepto es

que permite diferenciar varias cepas de una especie, de una manera fácil y sencilla. Existen otros métodos de hacerlo, sobre todo los basados en técnicas moleculares, pero requieren una labor intensa y de grandes inversiones económicas.

El estudio cuenta con el apoyo del laboratorio y el sistema automatizado MicroScan para Gram Positivos y Gram Negativos del HNERM y la unidad de análisis de Laboratorio para procesamiento de Datos.

La importancia de realizar el presente estudio no es solo de carácter informativo, sino la de orientar por medio de una tabla antimicrobiana determinada que guíe el tratamiento eficaz de las enfermedades infecciosas, identificando los fármacos idóneos existentes en el mercado de productos nacionales e internacionales existentes en el Perú.

7. Definición de Términos y conceptos.

➤ *Antibiotipo.*

El antibiotipo o perfil de resistencia es definido por la combinación de los agentes antimicrobianos a los cuales la cepa es resistente.

Antibiotipo o perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos (3)

➤ *Resistencia Bacteriana.*

Una cepa resistente se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas de antimicrobianos.

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes. La susceptibilidad a los antimicrobianos, según los agentes que se ponen a prueba: Penicilinas, cefotaxima, cefepime, cefazolina, ciprofloxacina, piperacilina, piperacilina + tazobactam, ceftazidima, imipenem, vancomicina, tetraciclina, gentamicina, amoxicilina ácido clavulánico, amikacina y cloranfenicol. Los aislados se consideran susceptibles si el MIC era ≤ 2 mg /L y resistentes si el MIC era ≥ 8 mg /L.

➤ **Cepa bacteriana:**

Cultivo puro de bacterias formada por los descendientes de un solo aislamiento.

➤ **Coloración Gram:**

Método de tinción basado en la propiedad de retener o no el colorante cristal violeta en la pared celular bacteriana debido a su composición bioquímica después de ser sometido a un tratamiento de decoloración.

➤ **Bacteria Gram negativa:**

Aquella bacteria que no retiene el colorante primario (violeta de genciana o cristal violeta), en el método de Gram es decolorada por el alcohol y toma el color del colorante contraste (safranina o fucsina) dando un color rojizo.

➤ ***Bacteria Gram positiva:***

Aquella bacteria que retiene el colorante primario del método de Gram, resiste la decoloración por el alcohol y no es coloreada por el colorante de contraste reteniendo el color azul púrpura inicial.

➤ ***Betalactamasa de espectro extendido***

Son enzimas de origen genético extracromosomal producidas, principalmente, por enterobacterias que hidrolizan los antimicrobianos β -lactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y el aztreonam. Estas enzimas derivan por mutación de las β -lactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de enterobacterias. La mayoría de ellas tienen la propiedad de ser inhibidas por ácido clavulánico. Una expansión de > 5 mm en la difusión en disco de sensibilidad o 50% (de acuerdo con las instrucciones del fabricante) indica producción de BLEE.

MATERIALES Y MÉTODOS

II. MATERIALES Y MÉTODOS.

1. . Tipo de Investigación:

Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información: Estudio Retrospectivo.

Según el periodo y secuencia del estudio: Estudio transversal

Según el análisis y alcance de los resultados: Estudio Descriptivo.

2. Población y unidad de análisis:

Unidad de Análisis:

Población: Hemocultivos positivos con su respectivo antibiograma de pacientes atendidos en el servicio I de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins, durante el periodo Enero a Diciembre del 2014.

La población estuvo constituida por todos los hemocultivos positivos que cumplieron con los criterios que se mencionan a continuación:

Criterios de Inclusión:

- Hemocultivos positivos realizados en el período 2014 en el servicio I de Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins

Criterios de exclusión:

- No contar con datos clínicos como edad y tiempo de hospitalización en el servicio I de Unidades de Cuidados Intensivos del HNERM.

- No contar con identificación de género y especie bacteriana, así como reporte de sensibilidad y resistencia.
- Se excluirá los hemocultivos positivos a hongos o a otro microorganismo que no sean bacterias.

En nuestro estudio contamos con 160 hemocultivos positivos en todo el periodo 2014 procedentes del servicio I de Unidades de Cuidados Intensivos del HNERM.

3. Materiales de Laboratorio o de campo:

- Antibiógramas de hemocultivos positivos.

3.1. Técnica e instrumentos de recolección de Datos:

Para la obtención de la información se empleó la técnica de inspección de registros, datos extraídos de la historia clínica y del análisis microbiológico de los antibiógramas de cultivos positivos (antibiógrama hallado en la historia clínica).

3.2. Revisión de historias clínicas: Se revisaron todas las historias clínicas procedentes del servicio I de UCI, se seleccionaron aquellas que contaron con datos de hemocultivos positivos de pacientes del Servicio I de UCI.

3.3. Recolección de la información clínica: La información se recogió de las historias clínicas seleccionadas, se tomaron datos clínicos del paciente como edad, sexo, servicio de procedencia, tiempo de hospitalización en UCI hasta la positividad del hemocultivo.

3.4 Recolección de la información microbiológica: Estos datos se obtuvieron del antibiograma del hemocultivo obtenido de la historia clínica, se tomaron datos como el tipo de microorganismo, presencia de Betalactamasas de amplio espectro, perfiles de sensibilidad y resistencia a partir de la Concentración Inhibitoria Mínima.

3.5. Recolección de la información en nuestro Instrumento de recolección de datos.

4. Análisis Estadístico de los Datos

Para la obtención de la información se empleó la técnica de inspección de las historias clínicas y la revisión de los resultados de aquellos cultivos tanto del microorganismo causante del hemocultivo positivo como del grado de sensibilidad a los distintos antimicrobianos, datos proporcionados por el Antibiograma, que posteriormente fueron registrados en la Hoja de Datos elaborada en Microsoft Excel 2010, la misma que incluyó: genero, edad, procedencia del paciente, días de hospitalización en UCI, nombre del microorganismo, y los antimicrobianos a los cuales es sensible, intermedio y resistente, producción de BLEE. Se utilizaron tablas creadas en Excel y figuras estadísticas realizadas en SPSS para la determinación de Frecuencia y datos porcentuales. Para facilitar el procedimiento de toma de datos en el Anexo 2 y 3 se realizó la codificación de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

III. ASPECTOS ÉTICOS.

Para ser ética una investigación debe tener valor, lo que representa un juicio sobre la importancia social, científica o clínica de la investigación.

La investigación debe plantear una intervención que conduzca a mejoras en las condiciones de vida o el bienestar de la población o que produzca conocimiento que pueda abrir oportunidades de superación o solución a problemas, aunque no sea en forma inmediata.

En nuestro estudio buscamos ampliar el conocimiento de la Sensibilidad y resistencia de las bacterias aisladas en hemocultivo de UCI. Con estos resultados pretendemos una mejora en la administración de un tratamiento antibiótico empírico.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17 apartado I, esta investigación está catalogada como investigación sin riesgo.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Categoría I.- Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos....”

Por lo que en esta investigación no es necesario someterse al comité de ética ni requiere de algún tipo de consentimiento informado para poder llevar a cabo el estudio.

RESULTADOS E INTERPRETACIÓN

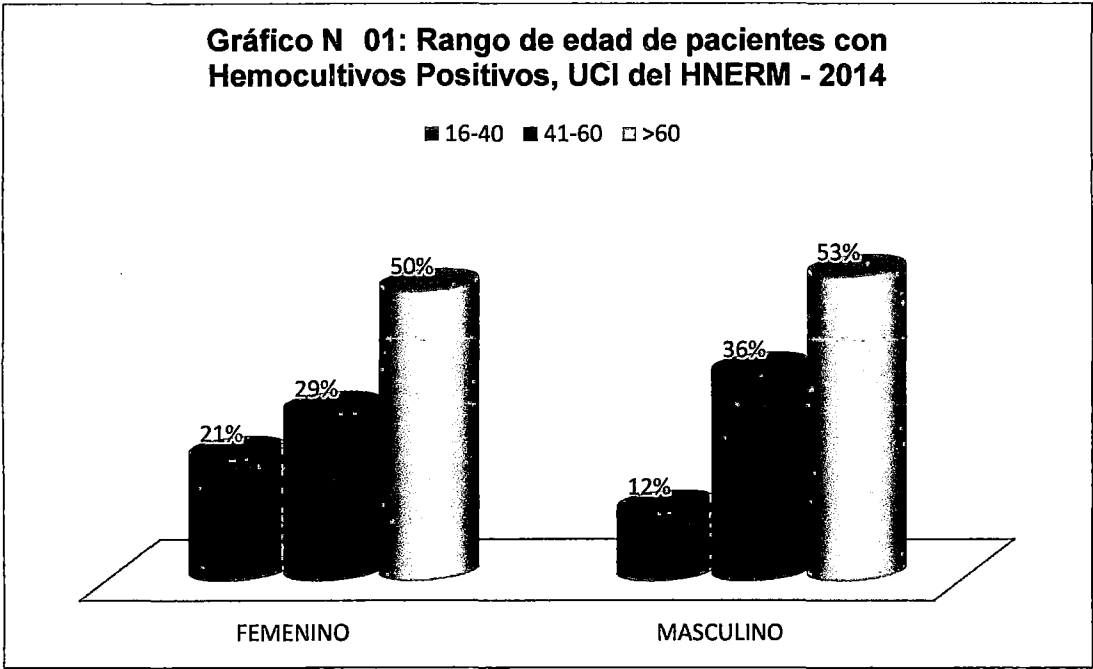
IV. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN.

Los datos analizados fueron obtenidos de hemocultivos positivos de pacientes de diferentes edades atendidos en el Servicio I de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Enero a Diciembre del 2014. El número de hemocultivos positivos fue 160, aislados en un total de 111 pacientes.

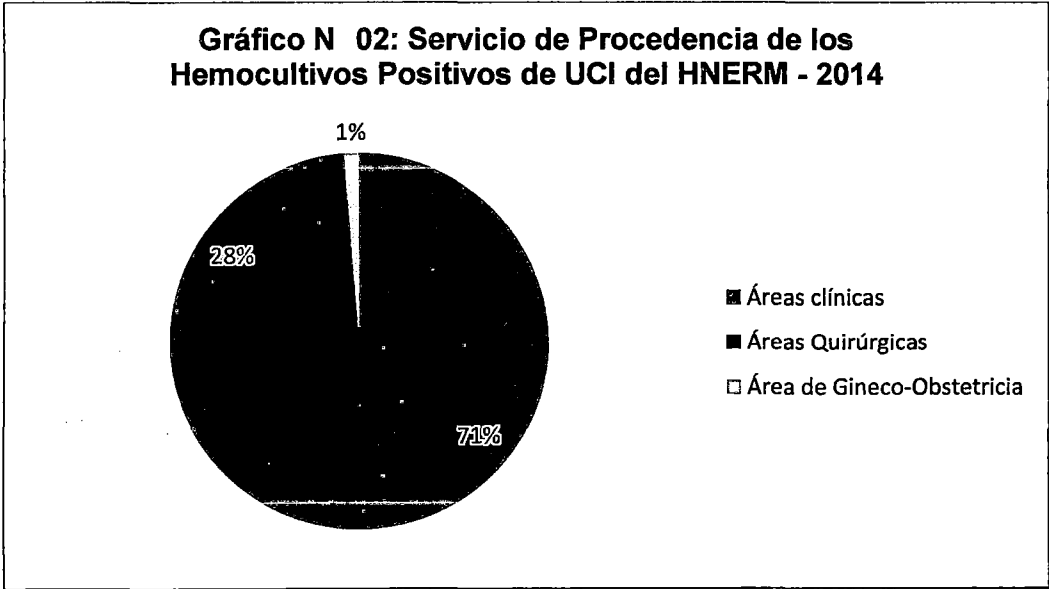
1. Características del Hospedador

Tabla N° 03: Características del Hospedador		
Sexo	Edad	Servicio de Procedencia
Mujeres: 52	16 – 40 años: 18	Áreas clínicas: 114
Hombres: 59	41 – 60 años: 36	Áreas Quirúrgicas: 44
	> 60 años: 57	Área de Gineco-Obstetricia: 2

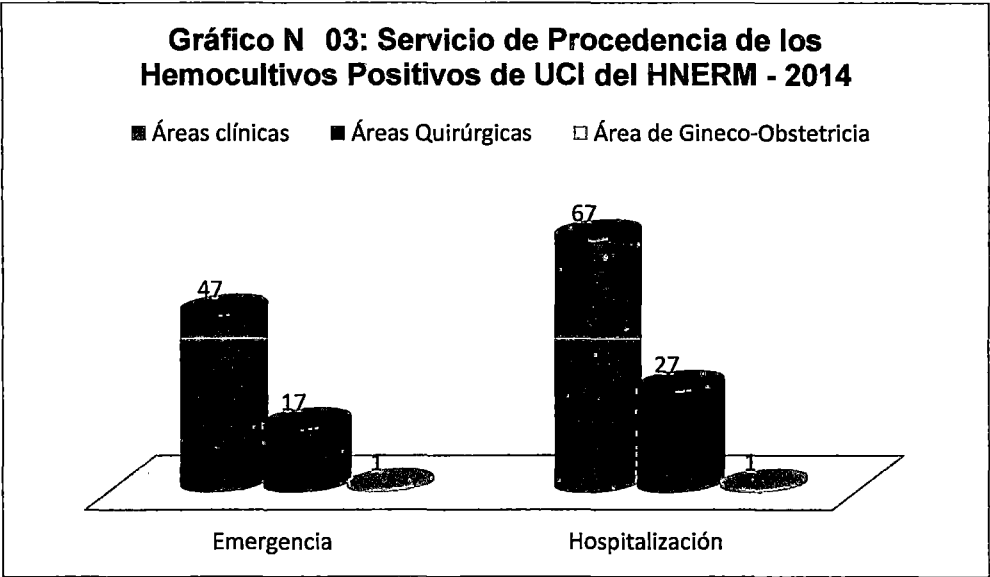
El rango de edad de los 111 pacientes con hemocultivos positivos estuvo entre los 16 y 95 años, predominando las personas mayores de 60 años en ambos géneros, 51%. En cuanto al género el 53% de pacientes fueron hombres y el 47% mujeres.



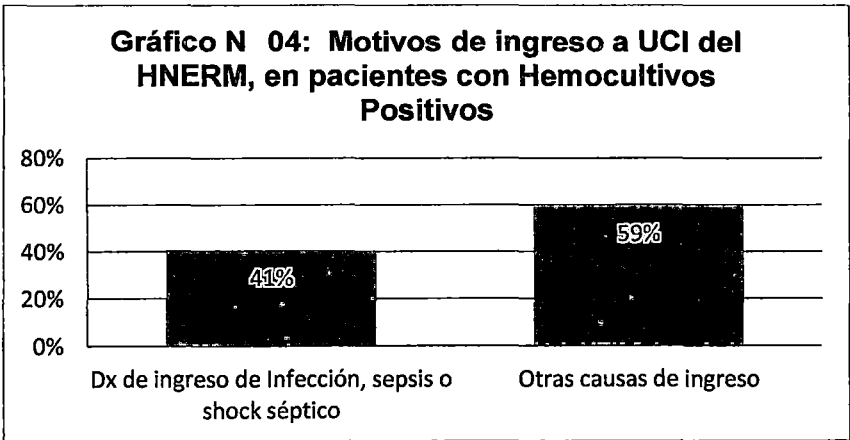
Al analizar el servicio de procedencia de los 160 hemocultivos positivos, el 71 % (114) procedieron de áreas clínicas, el 28% (44) de áreas quirúrgicas y el 1% (2) del área de Gineco-obstetricia.



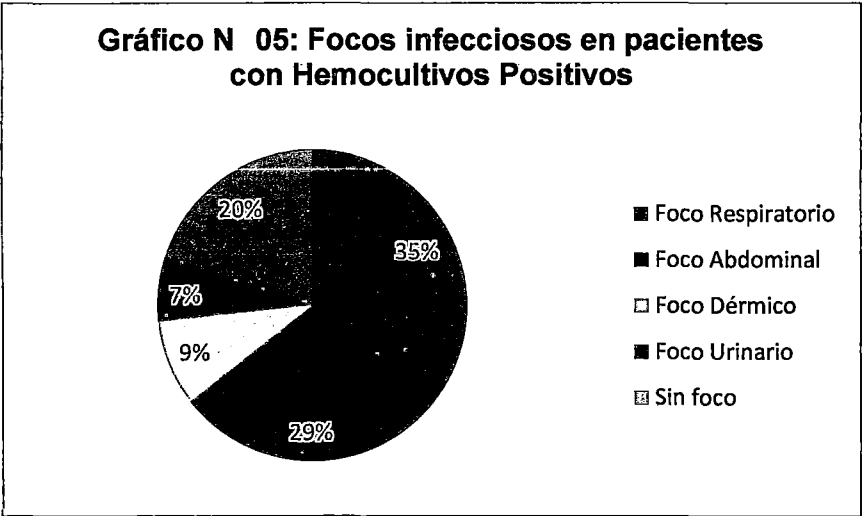
De los hemocultivos positivos analizados, la mayor frecuencia procedió de pacientes en diferentes áreas de hospitalización, el 41% (65) de hemocultivos fueron obtenidos de emergencias.



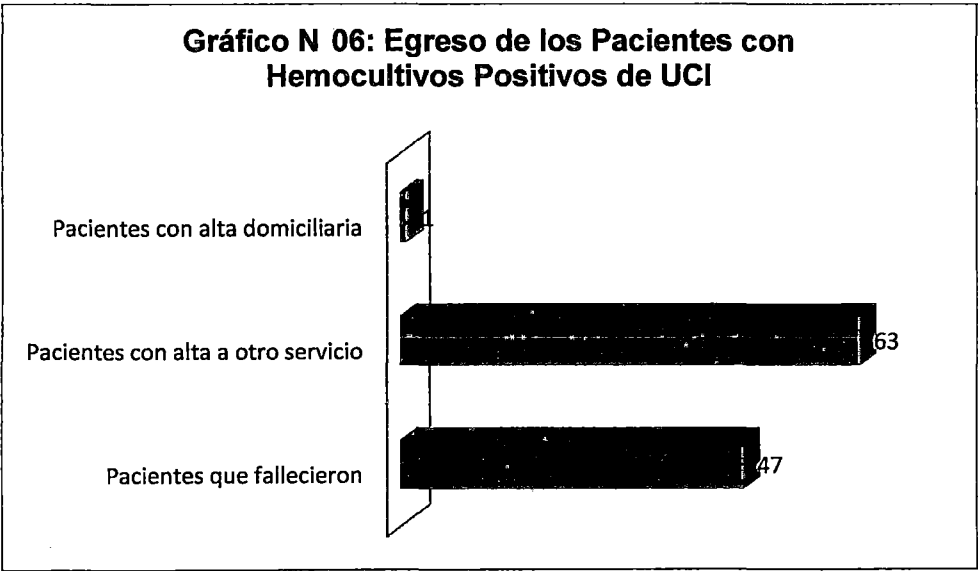
Se identificaron los Motivos de ingreso a UCI de los 111 pacientes con Hemocultivos Positivos, encontrándose en 41% (45 pacientes) diagnóstico de ingreso de causa infecciosa, otras causas como Insuficiencia respiratoria aguda, postoperados de aneurismas abdominal, entre otras causas determinaron el 59% (66 pacientes).



El foco infeccioso identificado con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de ingreso de causa infecciosa a UCI fue el foco respiratorio, seguido del foco abdominal.



De los 111 pacientes ingresados en UCI con hemocultivos positivos 47 fallecieron en el servicio de UCI y 63 fueron dados de alta a otros servicio.

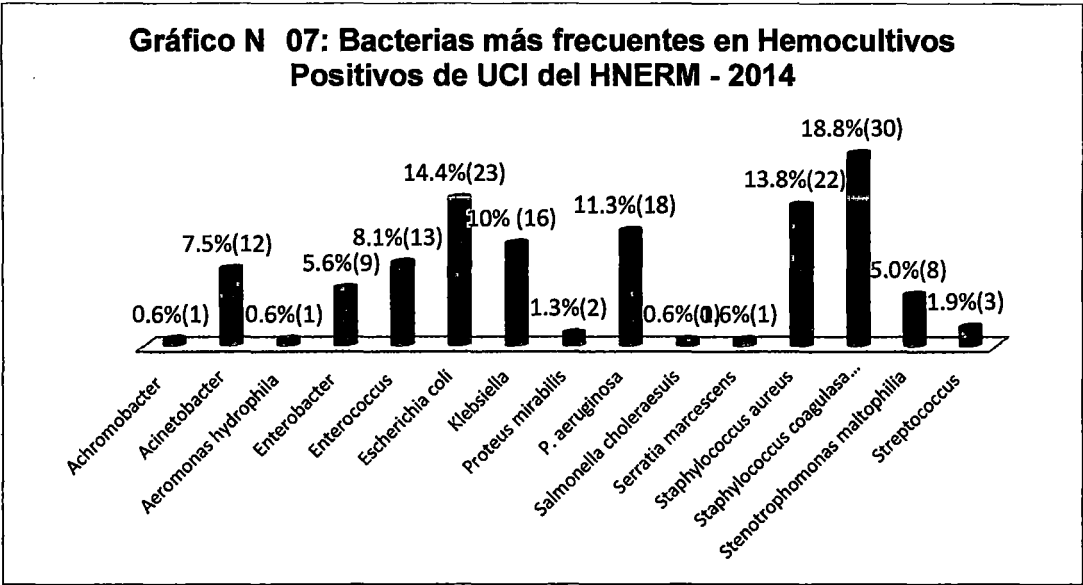


2. Características de los Agentes Infecciosos

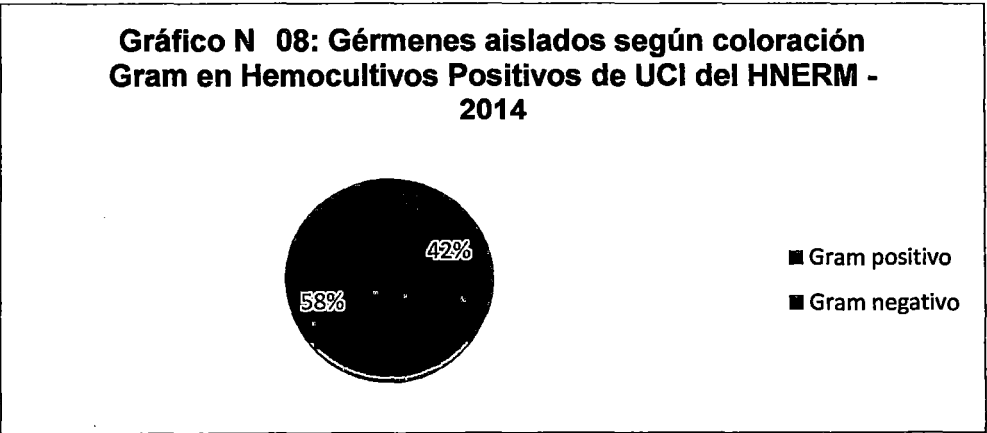
Tabla N° 04: Bacterias en hemocultivos positivos de UCI - HNERM - 2014

Micrororganismo	Frecuencia	%
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0.63%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	6.25%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	1.25%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.63%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	1.88%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	3.75%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	4.38%
<i>Enterococcus faecium</i>	6	3.75%
<i>Escherichia coli</i>	23	14.38%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1.88%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	8.13%
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1.25%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	11.25%
<i>Salmonella choleraesuis</i>	1	0.63%
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.63%
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	13.75%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	10.63%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	6.25%
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	1.88%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	5.00%
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0.63%
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	1.25%
	160	

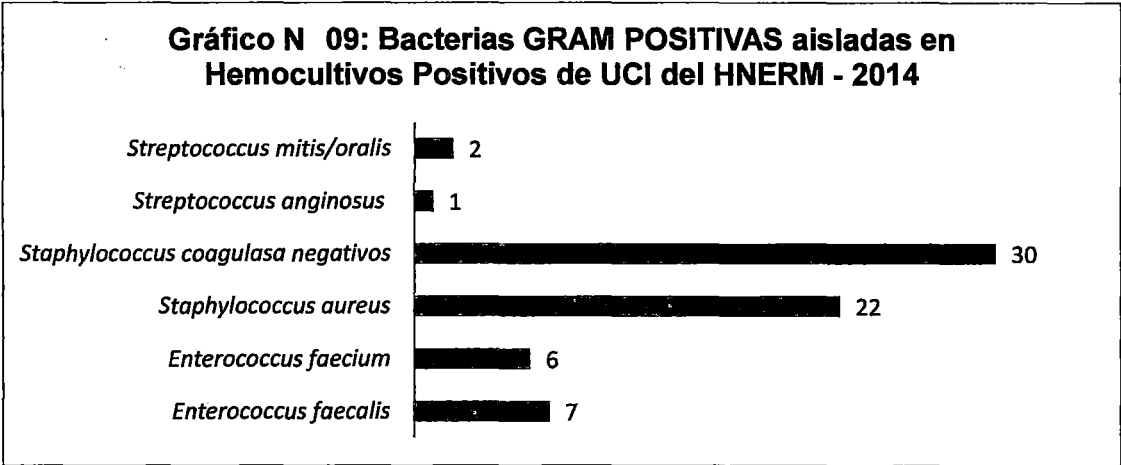
Los aislamientos microbiológicos obtenidos en los hemocultivos se recogen en la tabla N° 4, la bacteria más frecuente fue *E. coli* con 23 hemocultivos, si agrupamos por género los más frecuentes fueron los *S. coagulasa negativos* con 30 hemocultivos (18.8%),



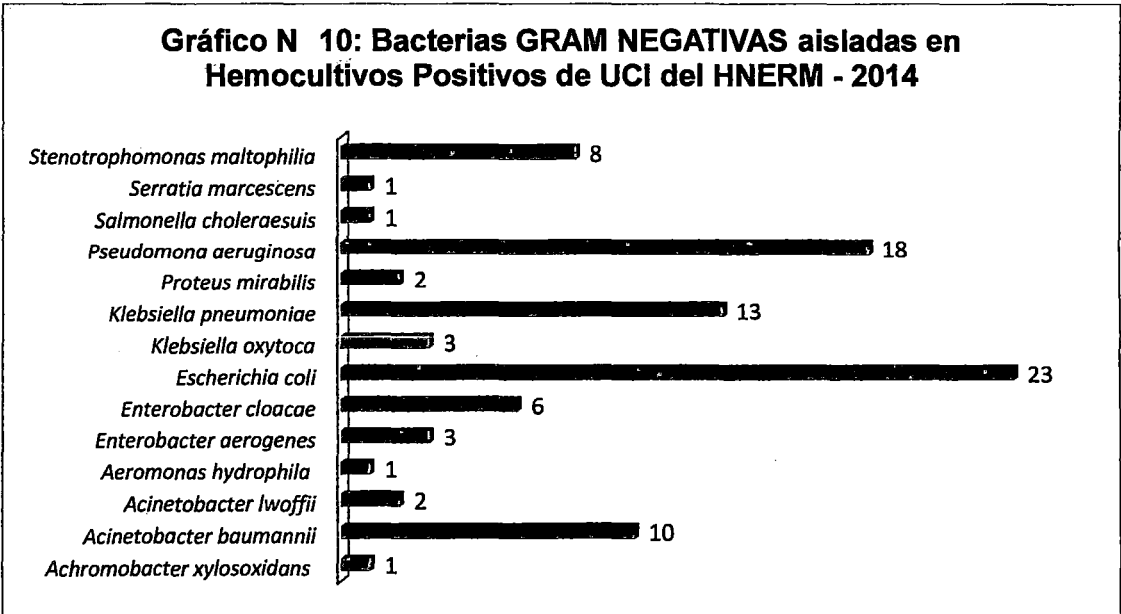
Al analizar las bacterias según tinción gram, la mayor frecuencia se obtuvo con bacterias gram negativas, con 58% (92). Las bacteria gram positivas representaron 42% (68).



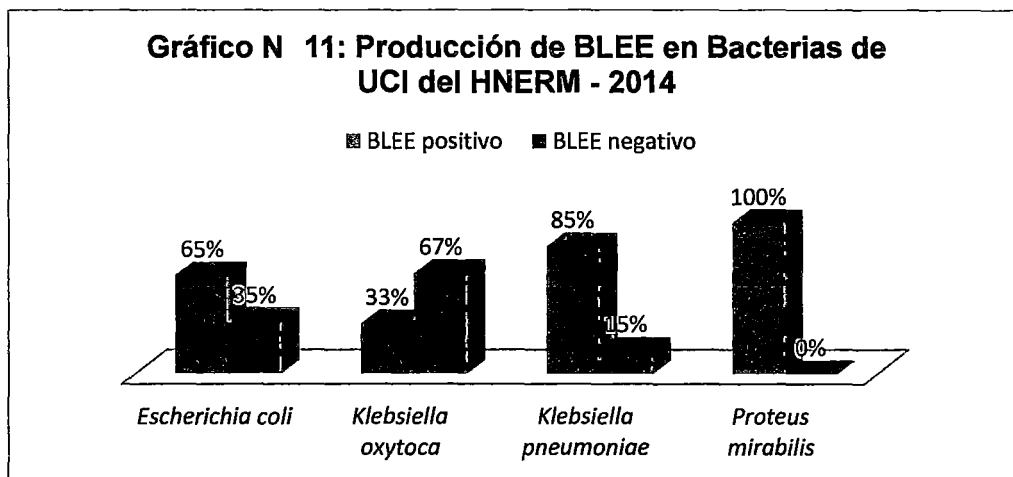
Las bacterias Gram Positivas constituyeron el 42% con 68 hemocultivos, de los cuales, lo más frecuente fue encontrar *Staphylococcus coagulasa negativos* (30 hemocultivos), seguidos de *Staphylococcus aureus* (22 hemocultivos).



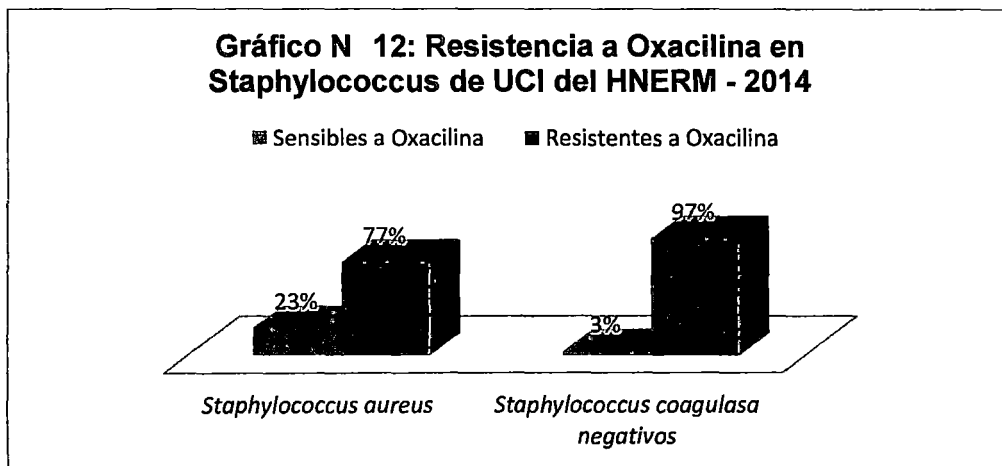
Las bacterias Gram Negativas constituyeron 58% con 92 hemocultivos. La bacteria más frecuente fue *Escherichia coli* con 23 hemocultivos, seguidos de *Pseudomona aeruginosa* con 18 hemocultivos.



Al analizar la producción de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se encontró cuatro bacterias productoras de BLEE, entre las cuales *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*. En 15 de los 23 hemocultivos positivos (65%) para *Escherichia coli* se identificó producción de BLEE. En el caso de *Klebsiella pneumoniae* el 85% fue productor de BLEE. Los dos hemocultivos positivos para *Proteus mirabilis* fueron productores de BLEE (100%).



El 77% de *Staphylococcus aureus* en UCI son Resistentes a Oxacilina, en el caso de *Staphylococcus coagulasa negativos* la resistencia llega a 97%.

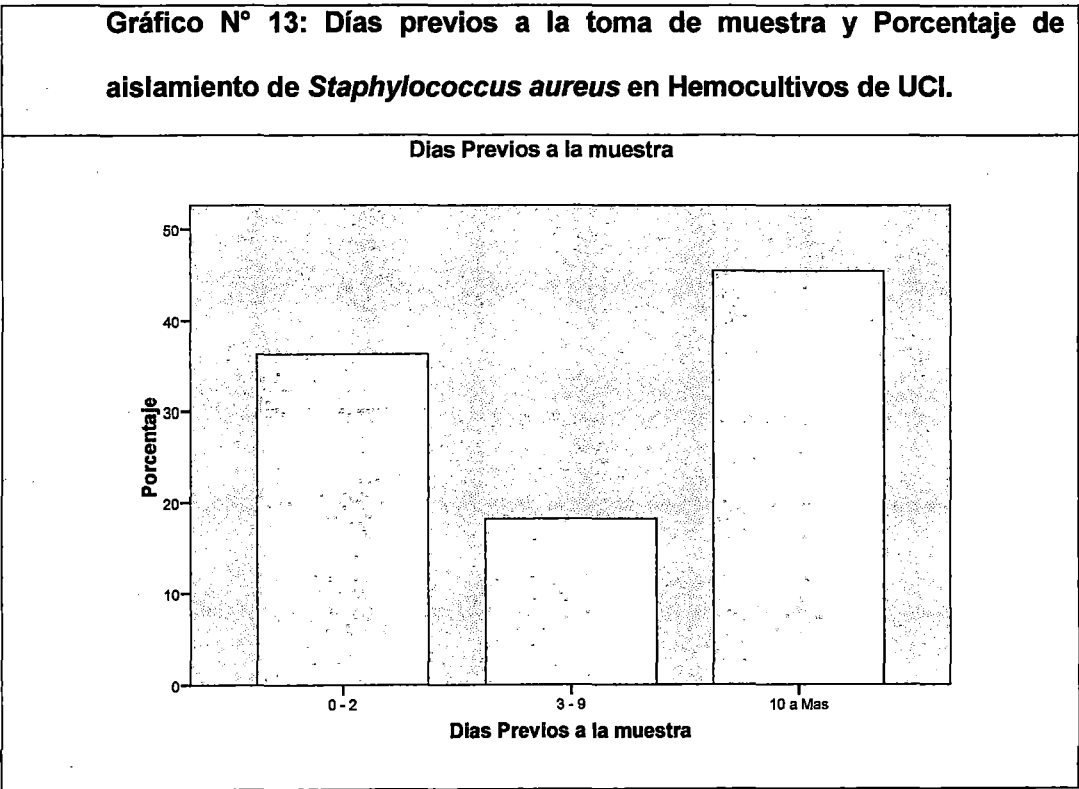


3. Antibiotipo de Bacterias aisladas en Hemocultivos Positivos

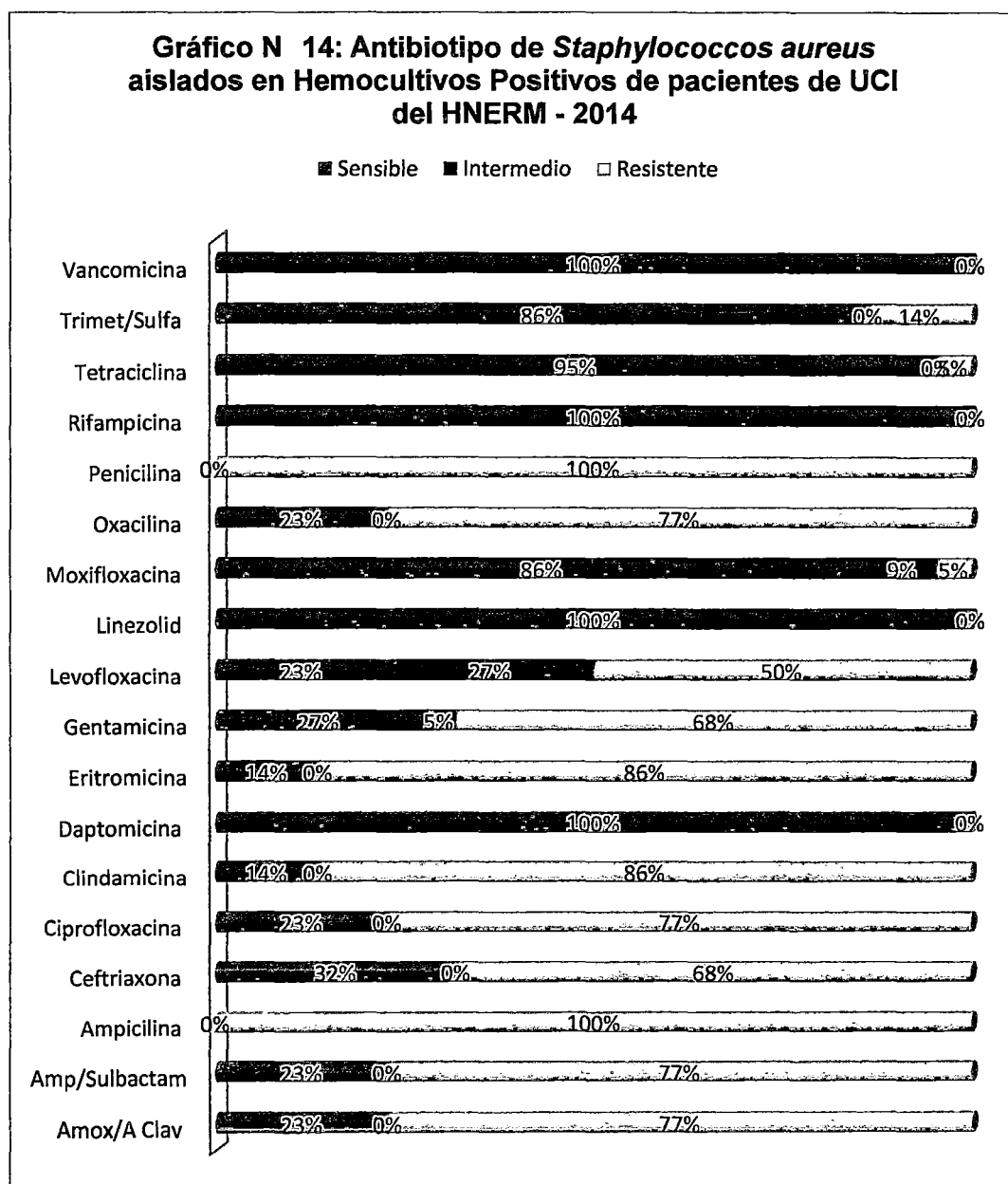
Staphylococcus aureus

Al analizar el aislamiento de *Staphylococcus aureus* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 45,5% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados más de 10 días.

Tabla N° 05: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a S. <i>aureus</i>				
Días previos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0 - 2	8	36.4	36.4	36.4
3 - 9	4	18.2	18.2	54.5
10 a Mas	10	45.5	45.5	100.0
Total	22	100.0	100.0	



Se reportaron un total de 22 hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus*, en el periodo de estudio. En estas bacterias la Sensibilidad a Vancomicina, Rifampicina, Linezolid y Daptomicina fue del 100%. Se encontró una Resistencia a Penicilina y Ampicilina del 100%. En cuanto a Oxacilina se halló 23% sensibles y 77% Resistentes.



En la Tabla N° 06 se analiza la relación entre días de hospitalización y Resistencia a Oxacilina. A mayor días hospitalizado el paciente, mayor es la frecuencia de *S. aureus* resistentes a Oxacilina. En los días 0 a 2, hay igual cantidad de cepas sensibles y resistentes. Pero de 10 a más días, todas las cepas son resistentes.

Tabla N° 06: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>S. aureus</i> en relación con la Resistencia a Oxacilina			
	Oxacilina		Total
	Sensible	Resistente	
Días Previos a la muestra			
0 – 2	4	4	8
3 – 9	1	3	4
10 a Mas	0	10	10
Total	5	17	22

Gráfico N° 15: Días previos a la toma de muestra en relación a la Resistencia a Oxacilina en *S. aureus* en Hemocultivos de UCI.

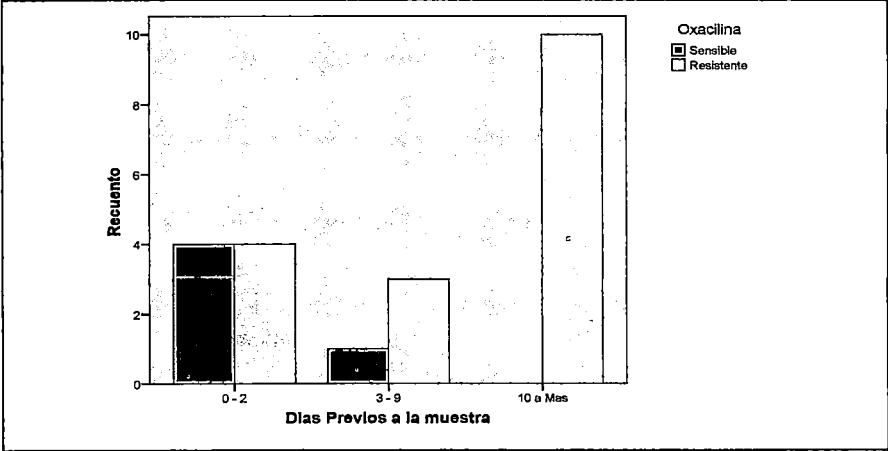


Tabla N° 07: Relación	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.341(a)	2	.042
Razón de verosimilitudes	7.993	2	.018
Asociación lineal por lineal	6.053	1	.014
N de casos válidos	22		

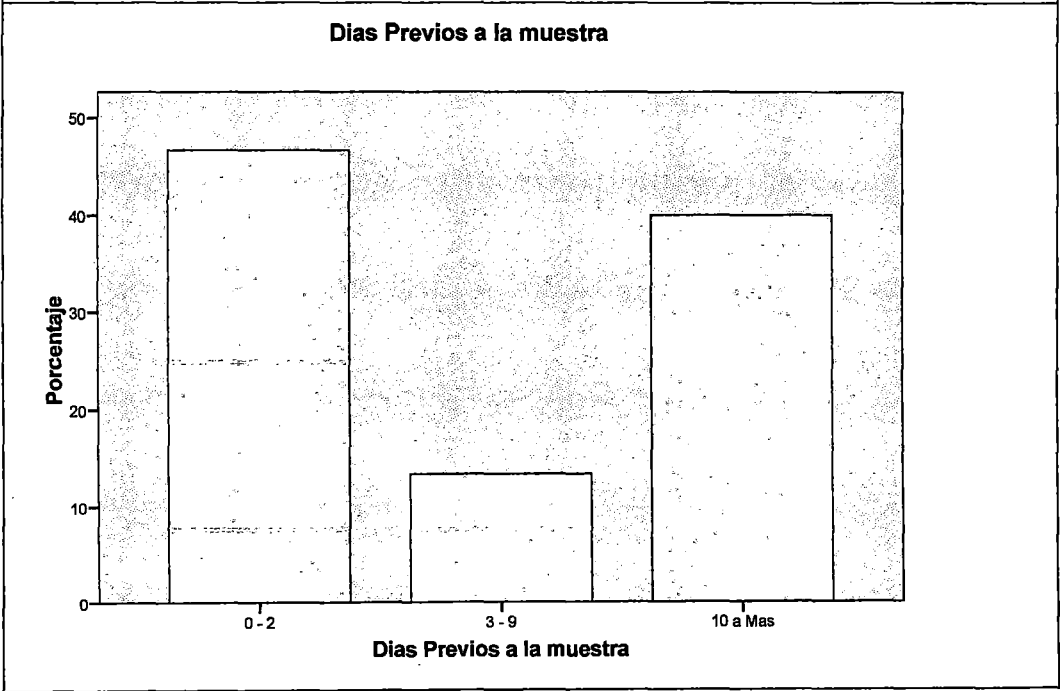
El valor de $p < 0.05$ nos indica que el resultado es significativo y si existe una relación entre las variables número de días y Resistencia a Oxacilina.

Staphylococcus coagulasa negativos

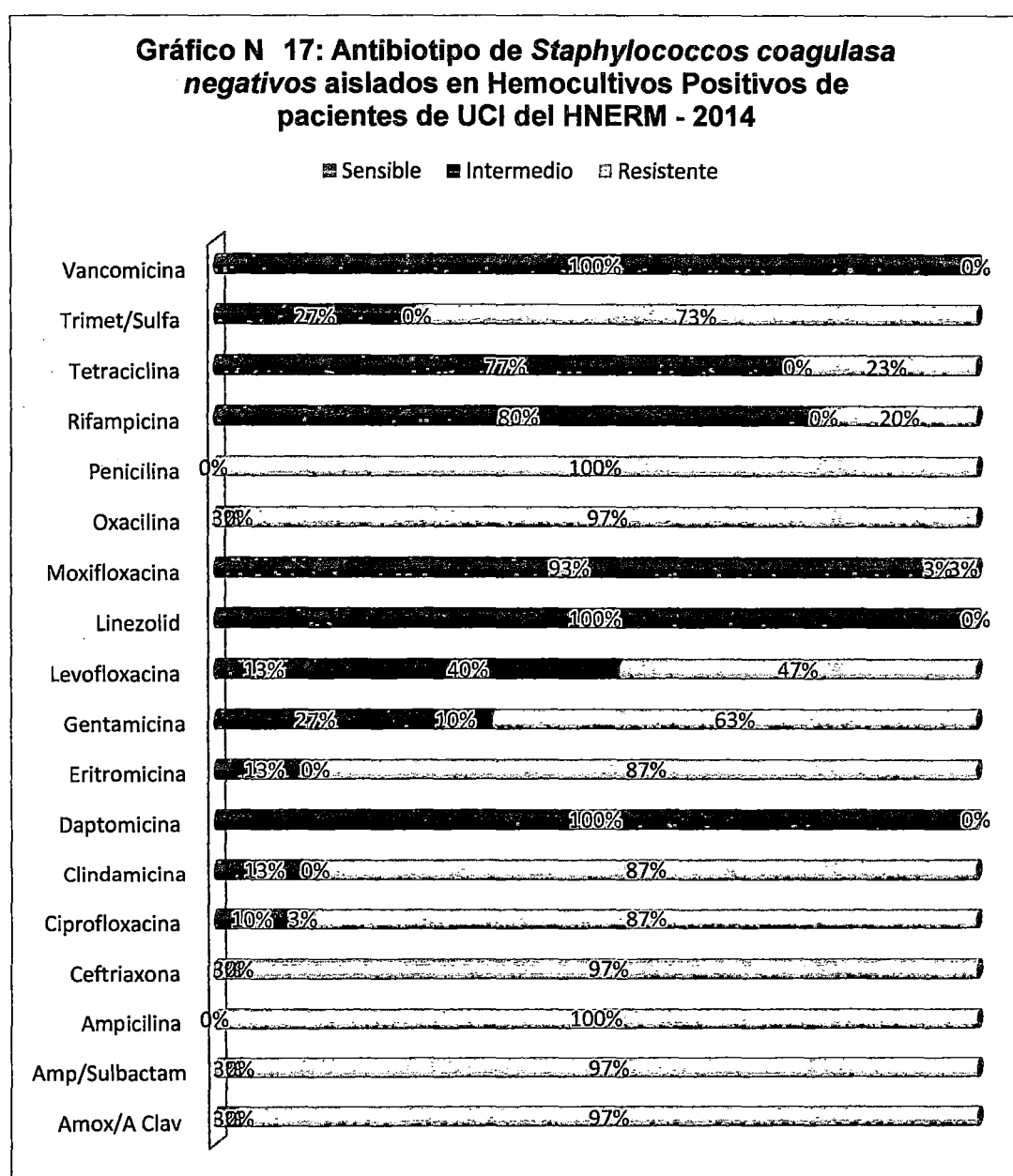
Al analizar el aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativos* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 46.7% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados menos de 3 días.

Tabla N° 08: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>S. coagulasa negativos</i>				
Días previos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0 - 2	14	46.7	46.7	46.7
3 - 9	4	13.3	13.3	60.0
10 a Mas	12	40.0	40.0	100.0
Total	30	100.0	100.0	

Gráfico N° 16: Días previos a la toma de muestra y Porcentaje de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativos* en Hemocultivos de UCI.



Se reportaron un total de 30 hemocultivos positivos a *Staphylococcus coagulasa* negativos, en el periodo de estudio. En estas bacterias la Sensibilidad a Vancomicina, Linezolid y Daptomicina fue del 100%. Se encontró una Resistencia a Penicilina y Ampicilina del 100%. En cuanto a Oxacilina se halló 3% sensibles y 97% Resistentes.



La Tabla N°09 analiza la relación entre días de hospitalización y Resistencia a Oxacilina. Aquí encontramos que hay similar cantidad de *S. coagulasa* negativos resistentes a Oxacilina en los días 0 a 2 o en más de 10 días.

Tabla N°09: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>S coagulasa</i> negativos en relación con la Resistencia a Oxacilina			
Días Previos a la muestra	Oxacilina		Total
	Sensible	Resistente	Sensible
0 - 2	1	13	14
3 - 9	0	4	4
10 a Mas	0	12	12
Total	1	29	30

Gráfico N° 18: Días previos a la toma de muestra en relación a la Resistencia a Oxacilina en *S. coagulasa* negativos en Hemocultivos de UCI.

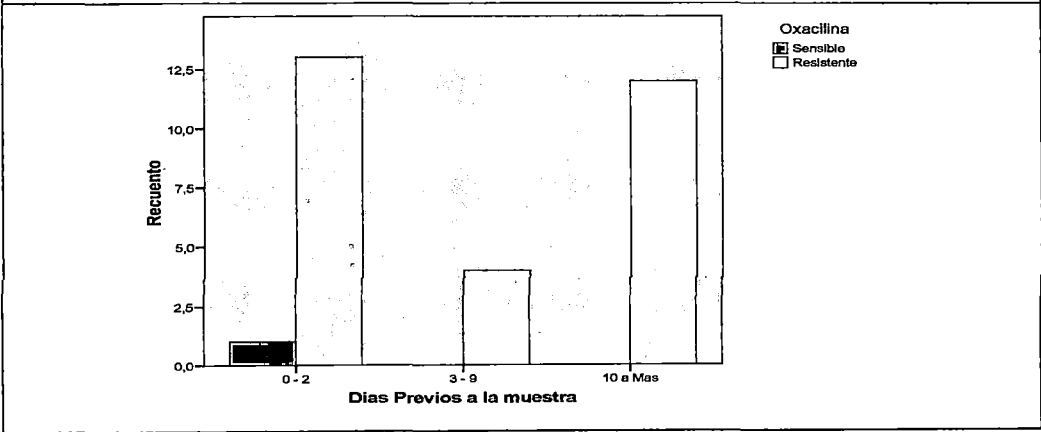


Tabla N°10: Relación	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.182(a)	2	.554
Razón de verosimilitudes	1.564	2	.458
Asociación lineal por lineal	1.010	1	.315
N de casos válidos	30		

El valor de $p > 0.05$ nos indica que el resultado no es significativo y no existe una relación entre las variables número de días y Resistencia a Oxacilina.

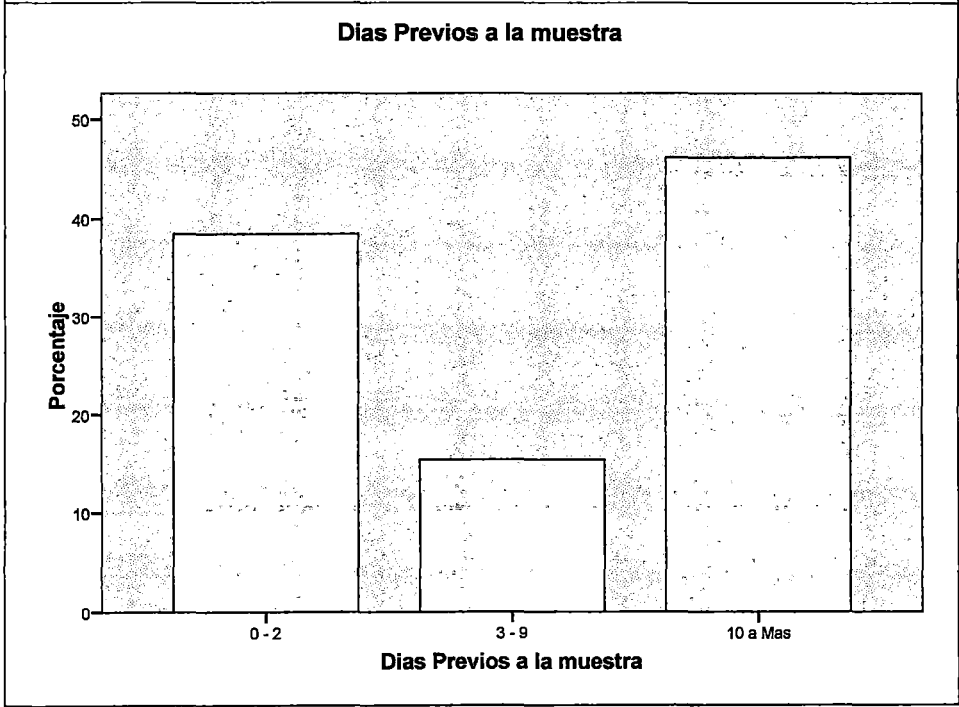
Enterococcus spp

Se aislaron 13 hemocultivos positivos a *Enterococcus*, 6 positivos a *Enterococcus faecium* y 7 positivos a *Enterococcus fecalis*.

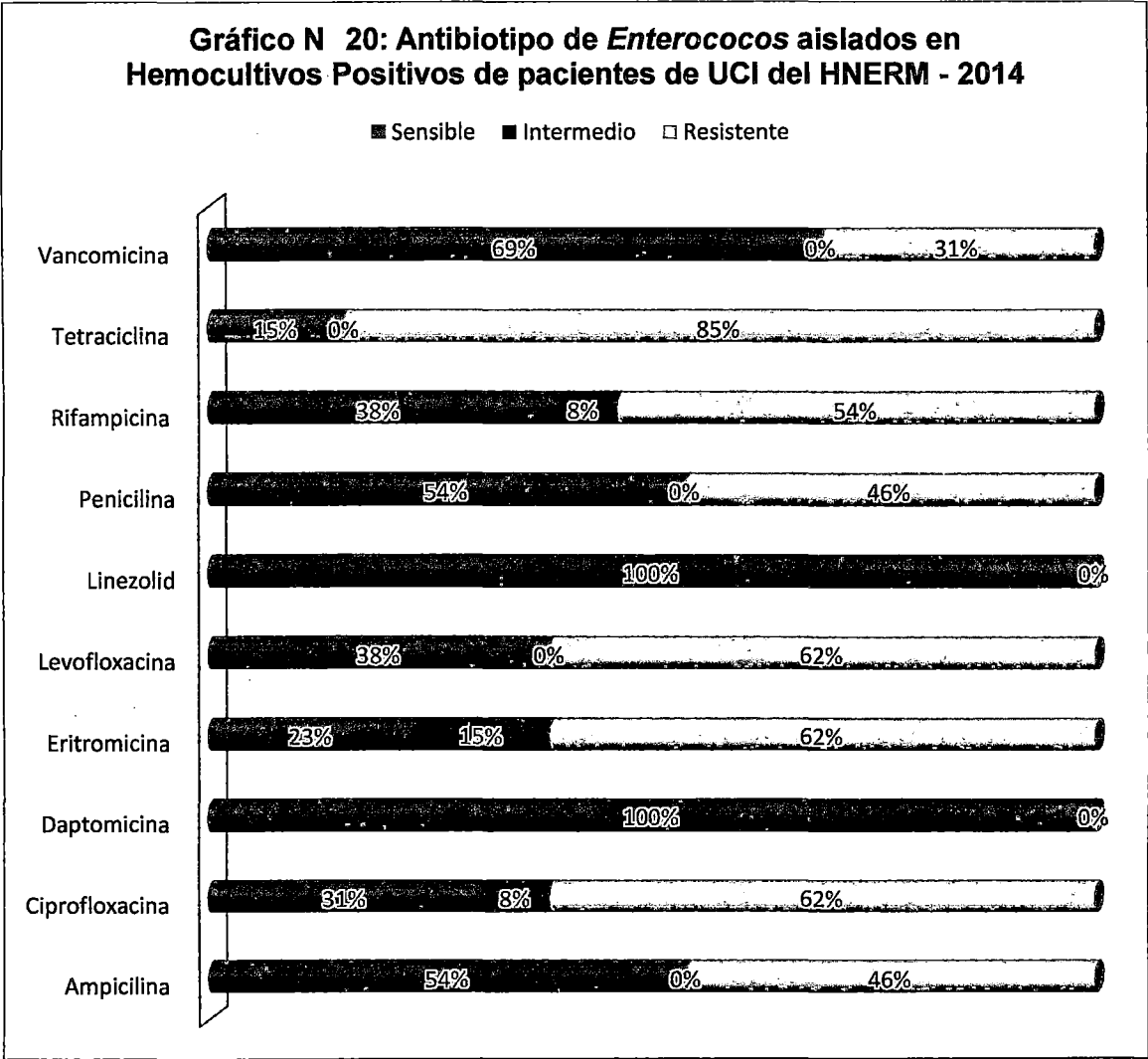
Al analizar el aislamiento de *Enterococcus spp* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 46.2% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados 10 a más días.

Tabla N° 11: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Enterococcus spp</i>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0 - 2	5	38.5	38.5	38.5
3 - 9	2	15.4	15.4	53.8
10 a Mas	6	46.2	46.2	100.0
Total	13	100.0	100.0	

Gráfico N° 19: Días previos a la toma de muestra y Porcentaje de aislamiento de *Enterococcus* en Hemocultivos de UCI.



Se reportaron un total de 13 hemocultivos positivos a *Enterococcus spp*, en el periodo de estudio. En estas bacterias la Sensibilidad a Linezolid y Daptomicina fue del 100%. Se encontró una Resistencia a Vancomicina del 31%.



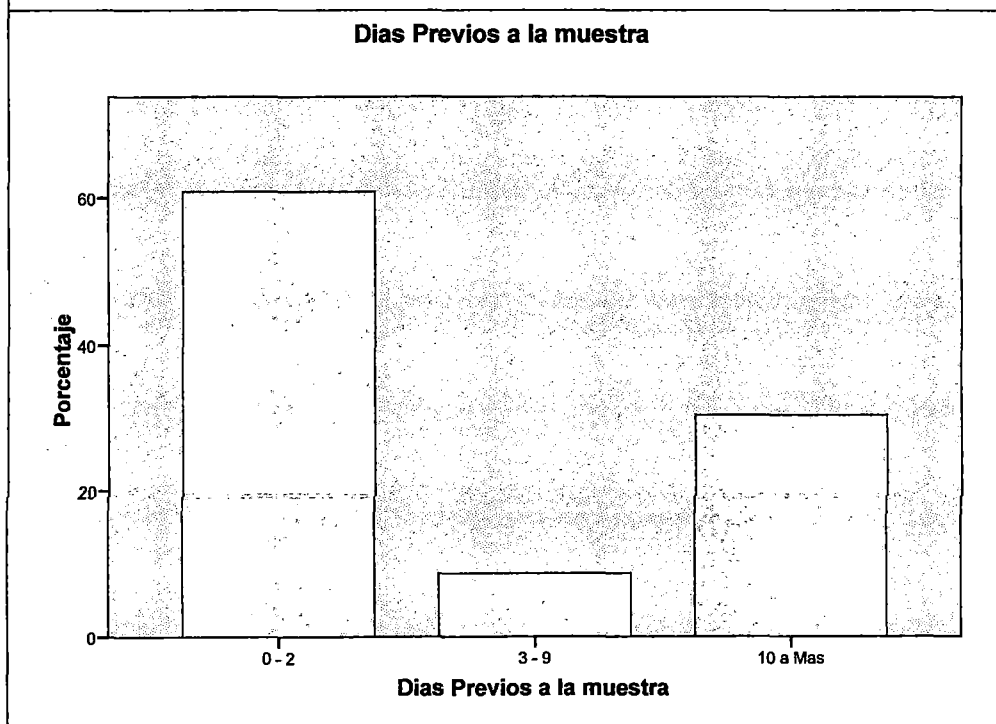
Cabe resaltar a *Enterococcus faecium* como el principal Enterococo resistente a Vancomicina, no se mostró Resistencia a Vancomicina en *E. faecalis*.

Escherichia coli

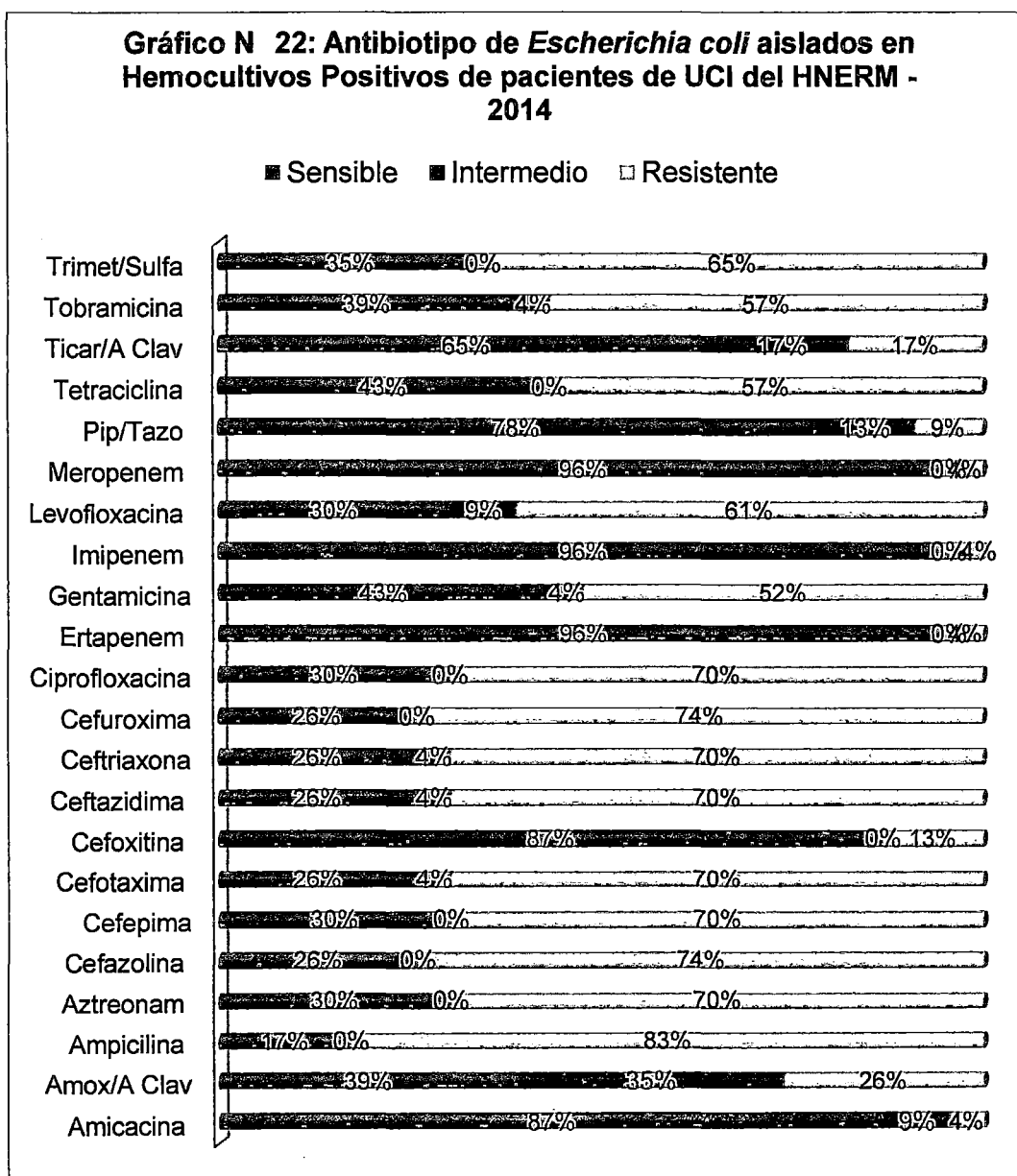
Se aislaron 23 hemocultivos positivos a *Escherichia coli*. Al analizar el aislamiento de *E. coli* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 60.9% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados en los días 0 a 2.

Tabla N° 12: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>E. coli</i>				
Días previos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0 - 2	14	60.9	60.9	60.9
3 - 9	2	8.7	8.7	69.6
10 a Mas	7	30.4	30.4	100.0
Total	23	100.0	100.0	

Gráfico N°21: Días previos a la toma de muestra y Porcentaje de aislamiento de *E. coli* en Hemocultivos de UCI.



Se reportaron un total de 23 hemocultivos positivos a *E. coli*, en el periodo de estudio. En estas bacterias la Sensibilidad a Ceftriaxona fue del 26%, con una Resistencia del 70%, con similares patrones en la Cefalosporinas. En cuanto a los Carbapenem (Imipenem, Meropenem y Ertapenem), la Sensibilidad fue del 96% con una Resistencia del 4%.



En la Tabla N° 13 se analiza la relación entre días de hospitalización y producción de BLEE. En los días 0 a 2 existe la misma frecuencia de *E. coli* BLEE positivo y negativo. En 10 a más días es más frecuente encontrar BLEE positivos.

Tabla N° 13: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>E. coli</i> en relación con Producción de BLEE			
Días Previos a la muestra	BLEE		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO
0 - 2	7	7	14
3 - 9	2	0	2
10 a Mas	6	1	7
Total	15	8	23

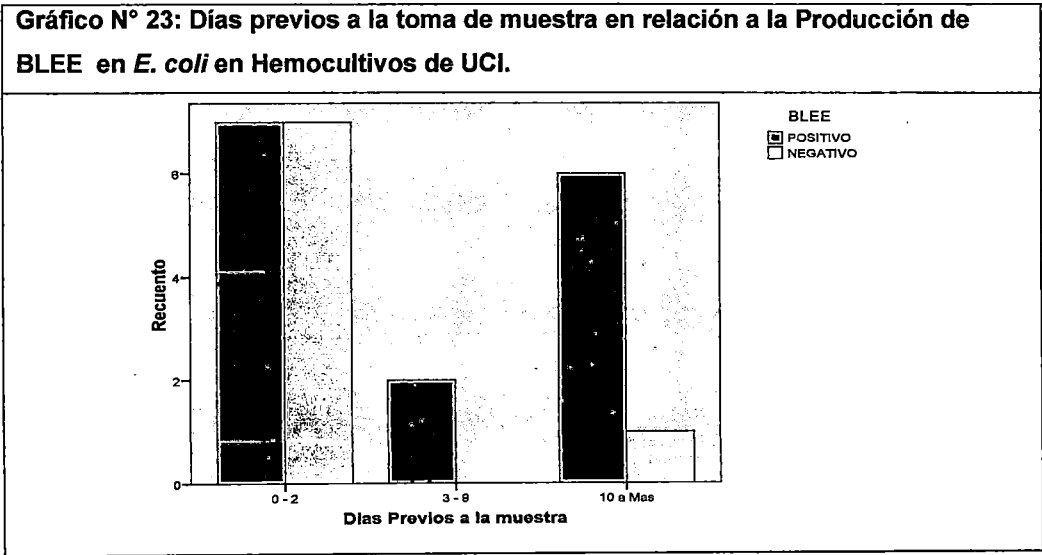


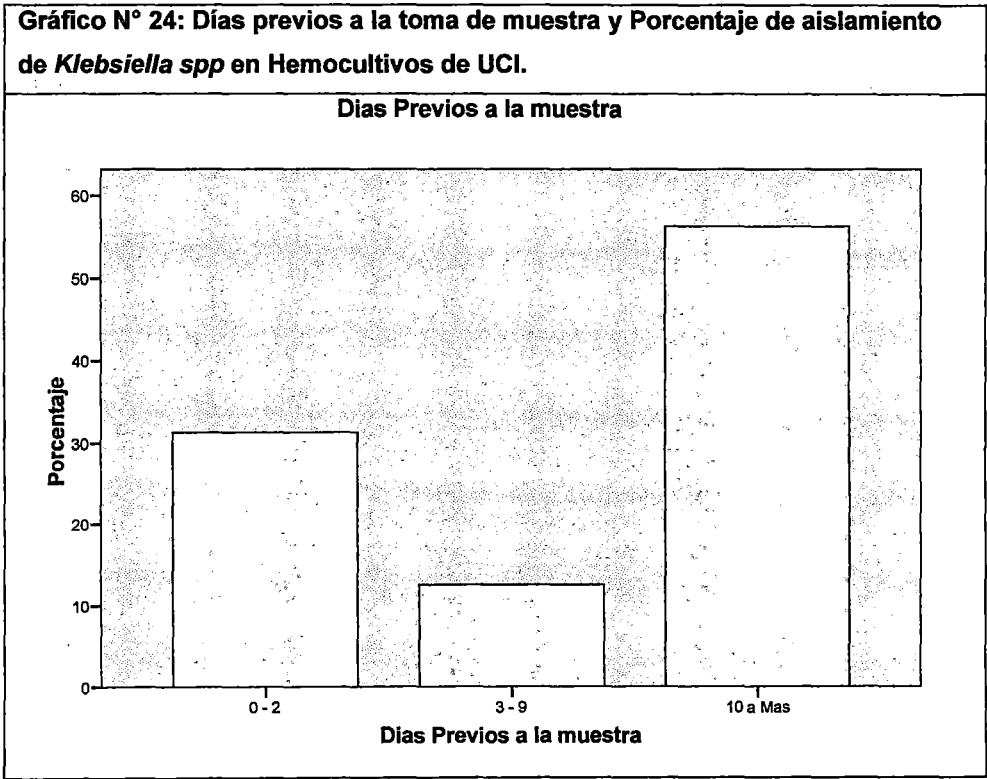
TABLA N°14: Relación	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.792(a)	2	.150
Razón de verosimilitudes	4.570	2	.102
Asociación lineal por lineal	2.840	1	.092
N de casos válidos	23		

El valor de $p > 0.05$ nos indica que el resultado no es significativo y no existe una relación entre las variables número de días y Producción de BLEE.

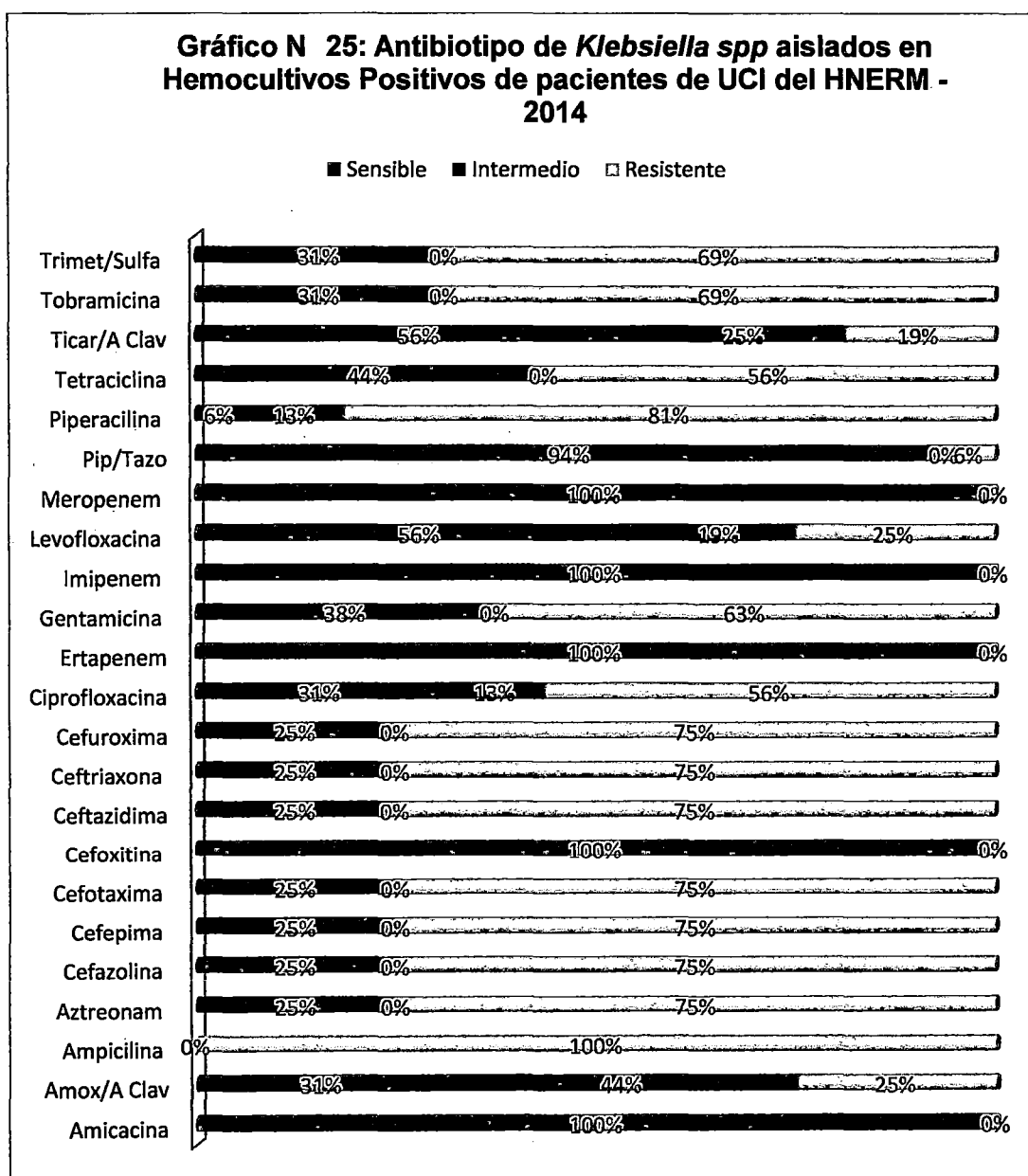
Klebsiella spp.

Se aislaron 16 hemocultivos positivos a *Klebsiella spp*, 13 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y 3 de *Klebsiella oxytoca*. Al analizar el aislamiento de *Klebsiella spp* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 56.3% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados 10 o más días.

Tabla N° 15: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Klebsiella spp</i>				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido Porcentaje acumulado
Válidos	0 - 2	5	31.3	31.3
	3 - 9	2	12.5	43.8
	10 a Mas	9	56.3	100.0
	Total	16	100.0	



Se reportaron un total de 16 hemocultivos positivos a *Klebsiella*, en el periodo de estudio. En estas bacterias la Sensibilidad a Ceftriaxona fue del 25%, con una Resistencia del 75%, con similares patrones en la Cefalosporinas. En cuanto a los Carbapenem (Imipenem, Meropenem y Ertapenem), la Sensibilidad fue del 100%.



En la Tabla N° 16 se analiza la relación entre los días de hospitalización y la producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE). En todos los periodos de días existe mayor frecuencia de *Klebsiella* productora de BLEE.

Tabla N° 16: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Klebsiella spp</i> en relación con Producción de BLEE			
Días Previos a la muestra	BLEE		Total
	Positivo	Negativo	Positivo
0 - 2	4	1	5
3 - 9	2	0	2
10 a Mas	6	3	9
Total	12	4	16

Gráfico N° 26: Días previos a la toma de muestra en relación a la Producción de BLEE en *Klebsiella spp* en Hemocultivos de UCI.

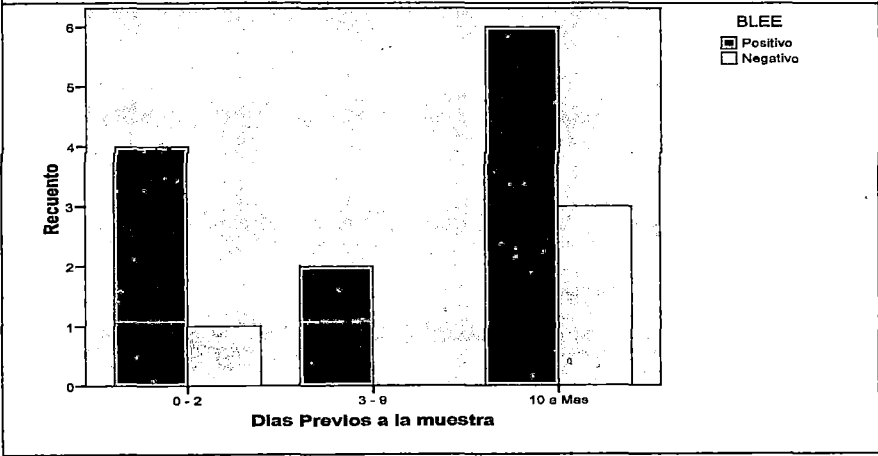


TABLA N° 17: Relación	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.067(a)	2	.587
Razón de verosimilitudes	1.533	2	.465
Asociación lineal por lineal	.385	1	.535
N de casos válidos	16		

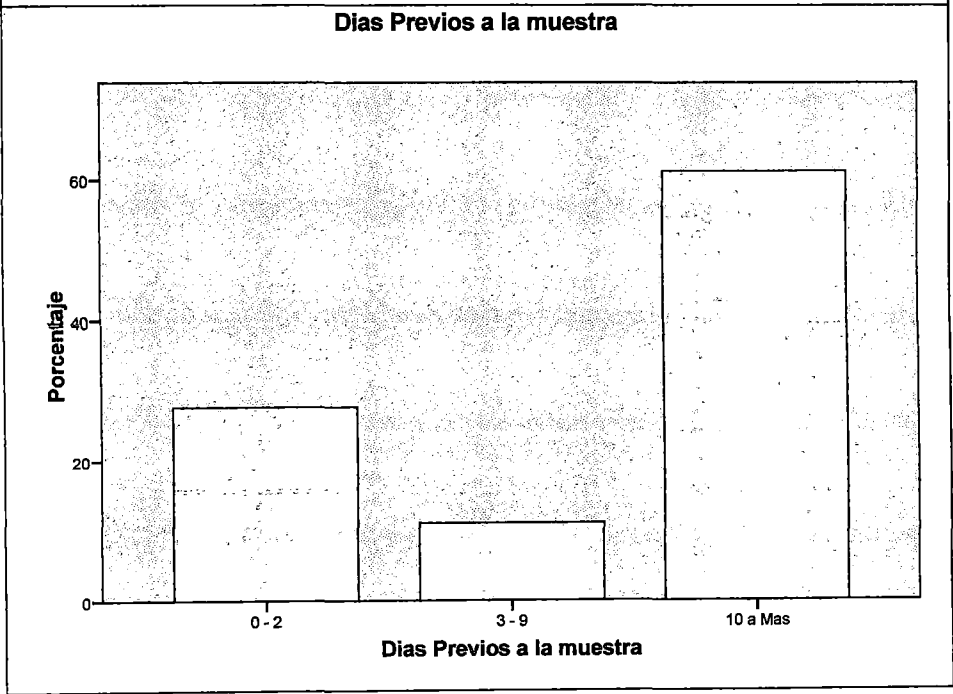
El valor de $p > 0.05$ nos indica que el resultado no es significativo y no existe una relación entre las variables número de días y Producción de BLEE.

Pseudomona aeruginosa

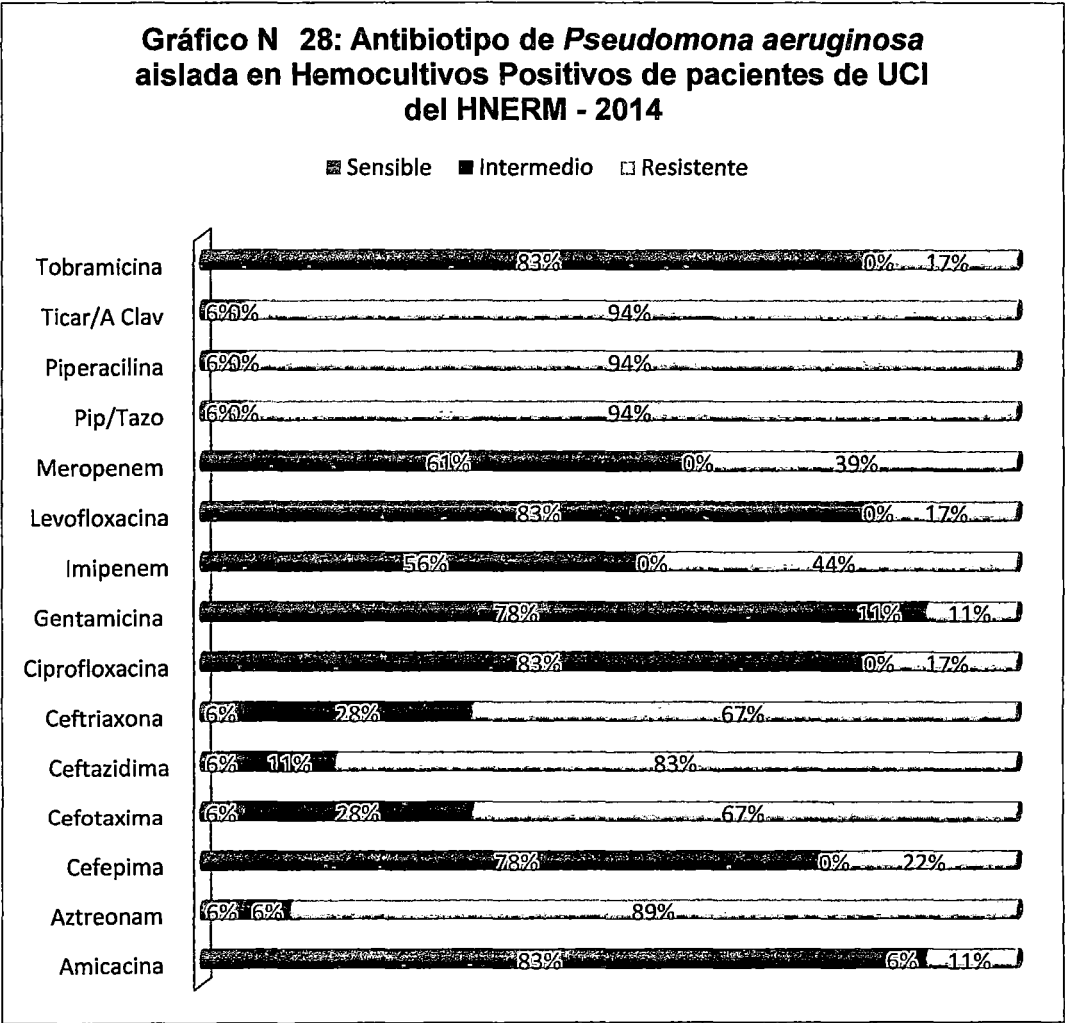
Se aislaron 18 hemocultivos positivos a *P. aeruginosa*. Al analizar el aislamiento de *P. aeruginosa* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 61% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados 10 o más días

Tabla N° 18: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>P. aeruginosa</i>				
Días Previos		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	0 - 2	5	27.8	27.8
	3 - 9	2	11.1	11.1
	10 a Mas	11	61.1	61.1
	Total	18	100.0	100.0

Gráfico N° 27: Días previos a la toma de muestra y Porcentaje de aislamiento de *P. aeruginosa* en Hemocultivos de UCI.



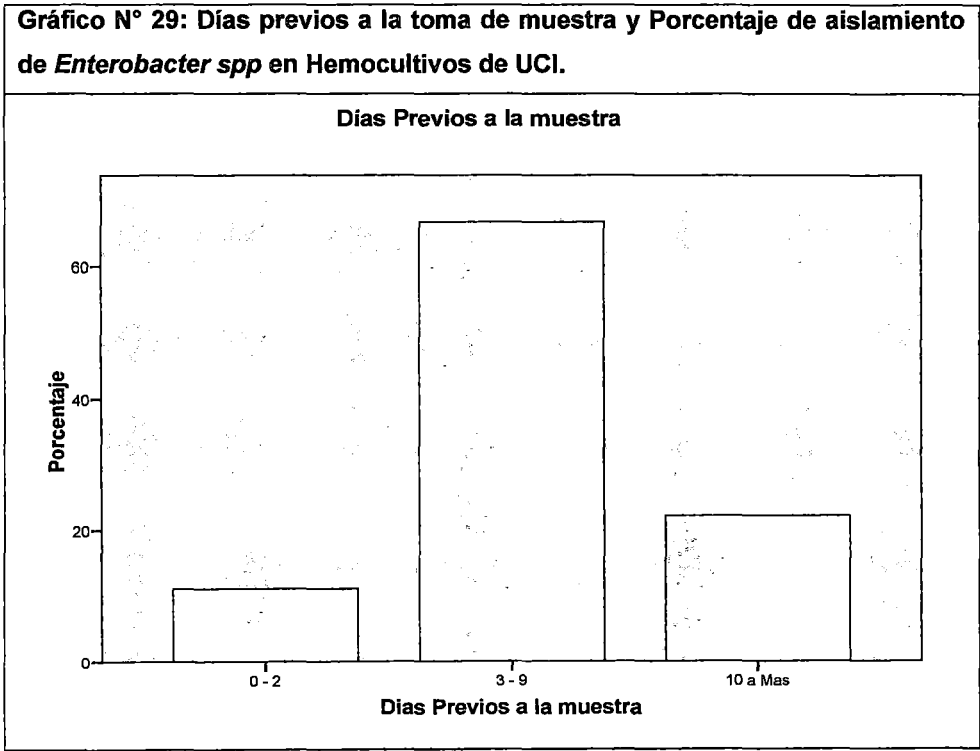
Se reportaron un total de 18 hemocultivos positivos a *Pseudomona aeruginosa*, en el periodo de estudio. En esta bacteria no existe un antibiótico al que sea 100% sensible. Los antibióticos a los que se muestra más sensible son Ciprofloxacina, Levofloxacina, Tobramicina, con un 83% en los mencionados. Se muestra alta Resistencia en Piperacilina/Tazobactam, Aztreonam, Ceftazidima, con más del 80%.



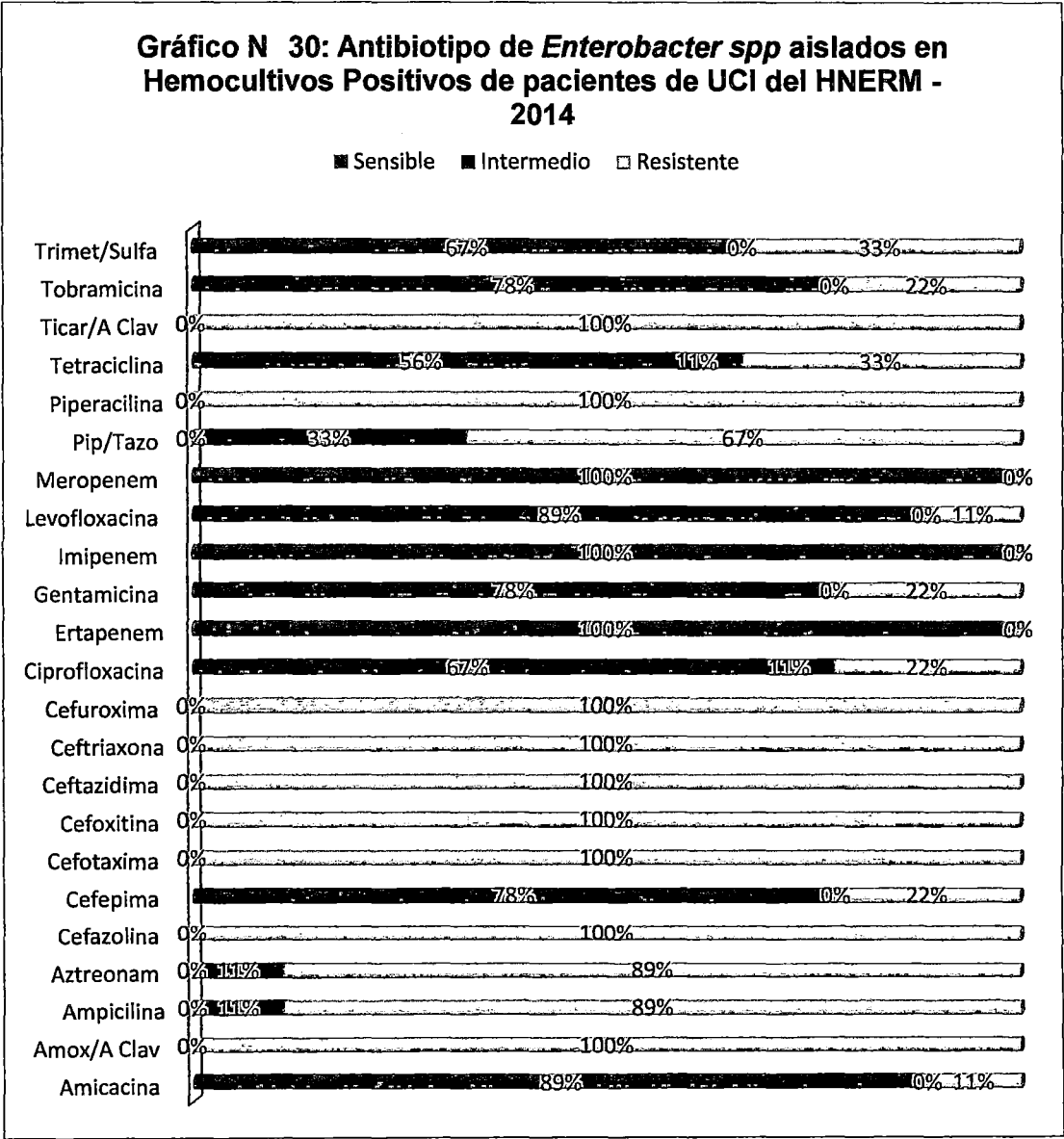
Enterobacter spp

Se aislaron 9 hemocultivos positivos a *Enterobacter spp*, 6 para *E. cloacae* y 3 para *E. aerogenes*. Al analizar el aislamiento de *Enterobacter* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 66.7% de hemocultivos positivos estaban hospitalizados de 3 a 9 días.

Tabla N° 19: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Enterobacter spp</i>				
Días Previos		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido Porcentaje acumulado
Válidos	0 - 2	1	11.1	11.1 11.1
	3 - 9	6	66.7	66.7 77.8
	10 a Mas	2	22.2	22.2 100.0
	Total	9	100.0	100.0



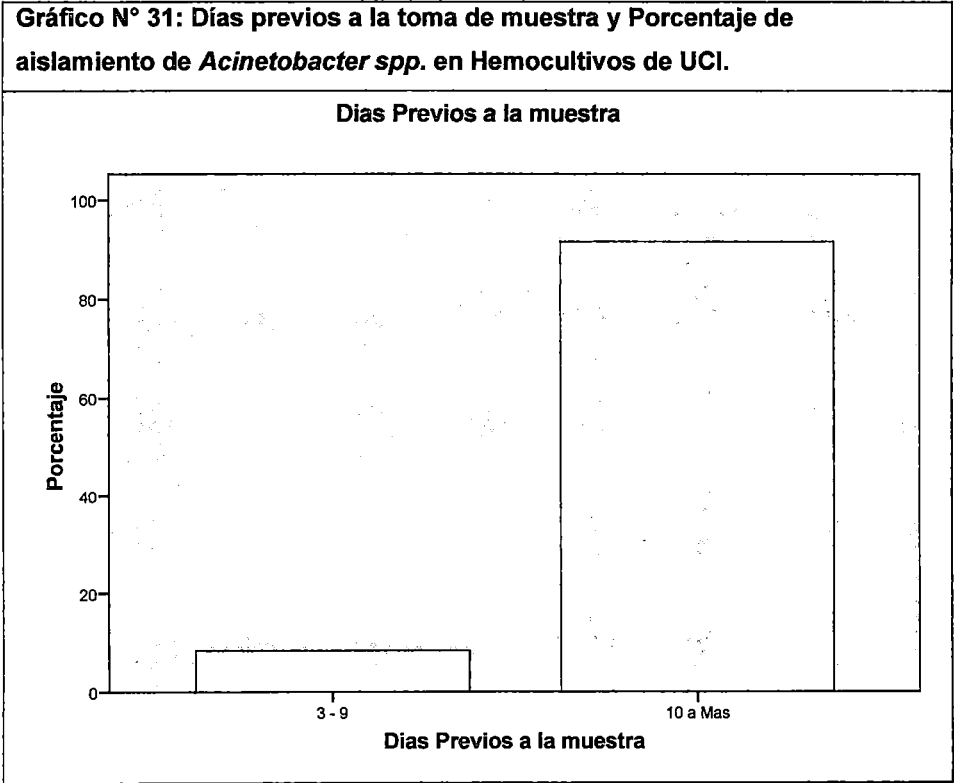
Se reportaron un total de 9 hemocultivos positivos a *Enterobacter spp*, en el periodo de estudio. Estas bacterias mostraron 100% de sensibilidad a los Carbapenem (Imipenem, Meropenem y Ertapenem). Muestran Resistencia del 100% a las Cefalosporinas, como Ceftriaxona, Cefuroxima.



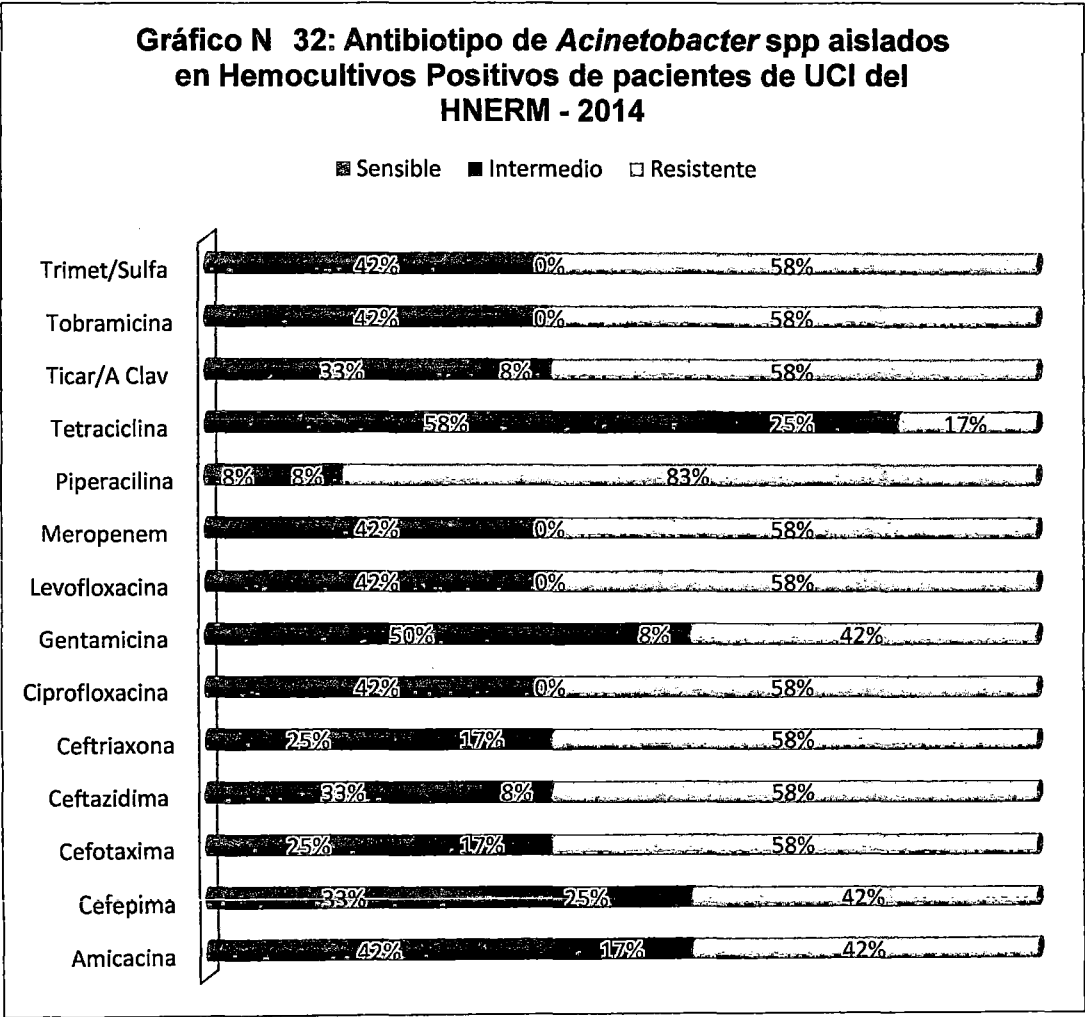
Acinetobacter spp

Se aislaron 12 hemocultivos positivos para *Acinetobacter*, 10 para *A. baumannii* y 2 para *A. iwoffii*. Al analizar el aislamiento de *Acinetobacter* con los días de hospitalización del paciente en UCI, casi el 92% de pacientes con hemocultivos positivos estaban hospitalizados 10 o más días. No se aisló *Acinetobacter* en los días 0 a 2.

Tabla N° 20: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Acinetobacter spp</i>				
Días Previos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 3 - 9	1	8.3	8.3	8.3
10 a Mas	11	91.7	91.7	100.0
Total	12	100.0	100.0	



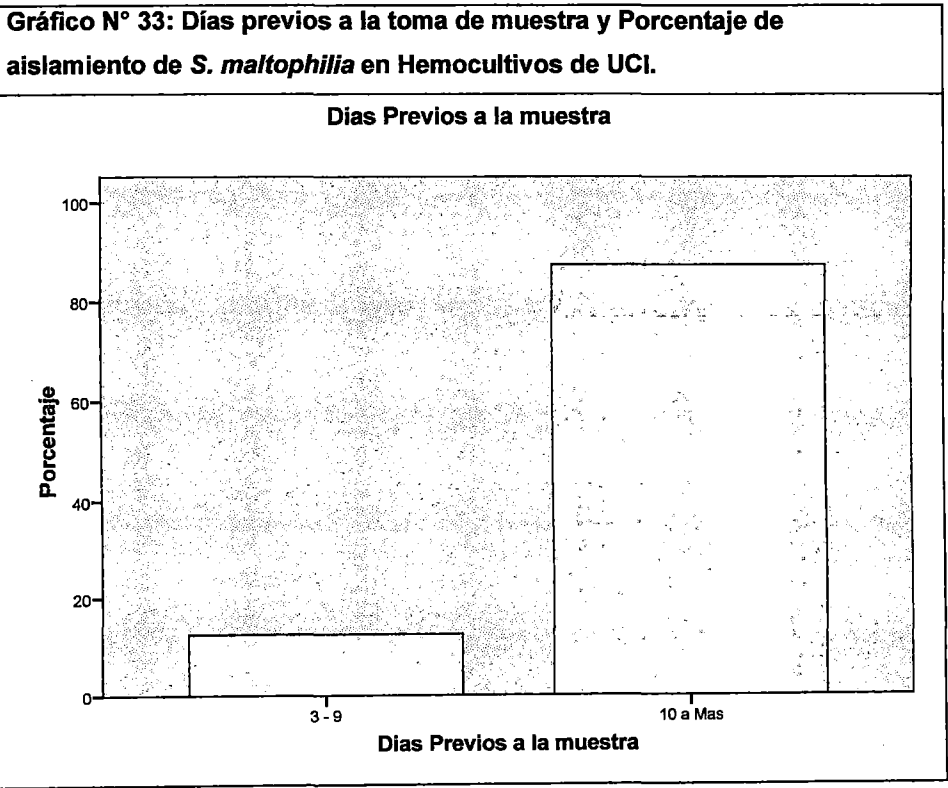
Se reportaron un total de 12 hemocultivos positivos a *Acinetobacter*, en el periodo de estudio. No se encontró un antibiótico al que la bacteria sea 100% sensible. Meropenem mostró Resistencia de 58%. Se mostró Resistencia a todos los Antibióticos entre 17% a 83%.



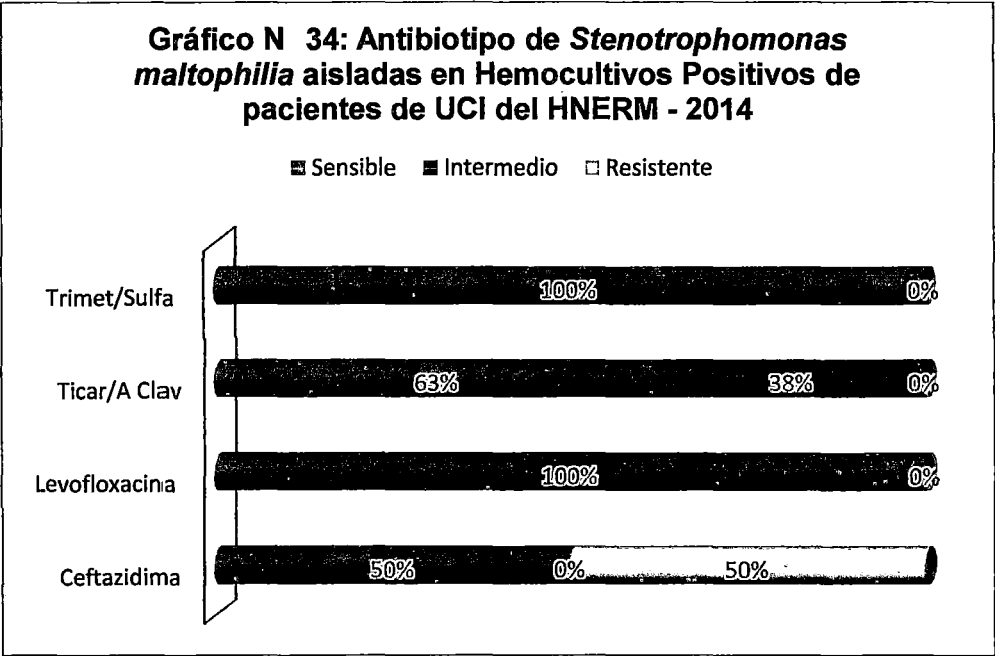
Stenotrophomona maltophilia

Se aislaron 8 hemocultivos positivos para *Stenotrophomona maltophilia*. Al analizar el aislamiento de *S. maltophilia* con los días de hospitalización del paciente en UCI, el 87,5% de pacientes con hemocultivos positivos estaban hospitalizados 10 o más días. No se aisló *S. maltophilia* en los días 0 a 2.

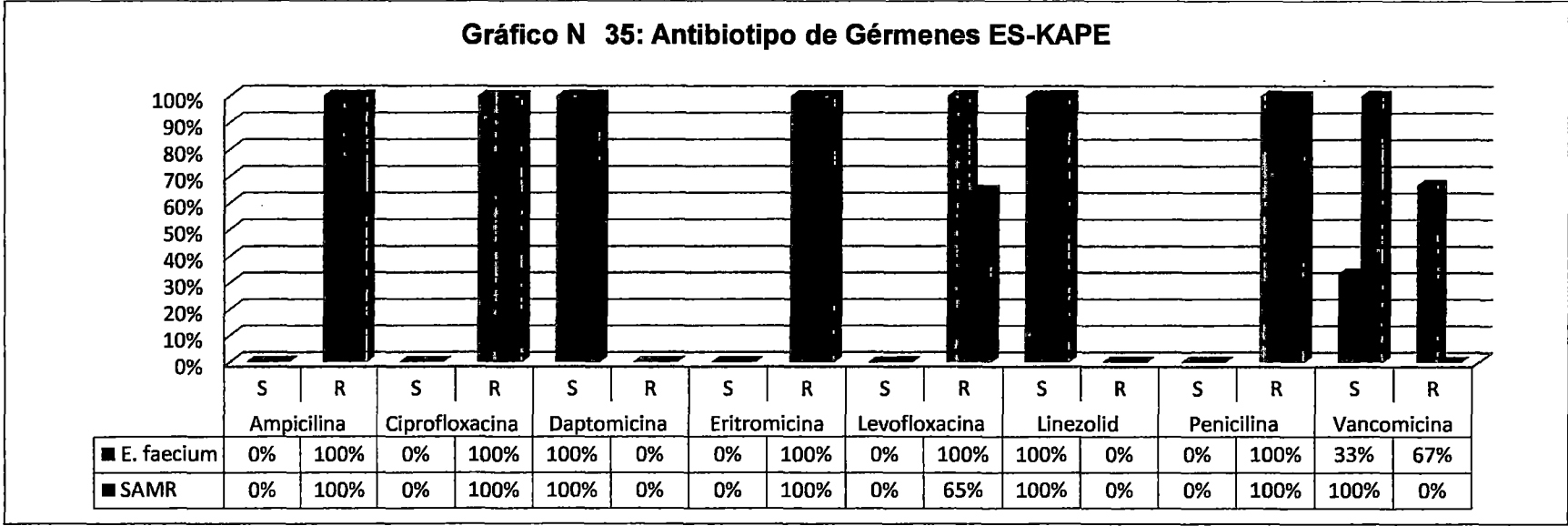
Tabla N° 21: Días hospitalizados en UCI previos al hemocultivo positivo a <i>Stenotrophomona maltophilia</i>				
Días Previos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 3 - 9	1	12.5	12.5	12.5
10 a Mas	7	87.5	87.5	100.0
Total	8	100.0	100.0	



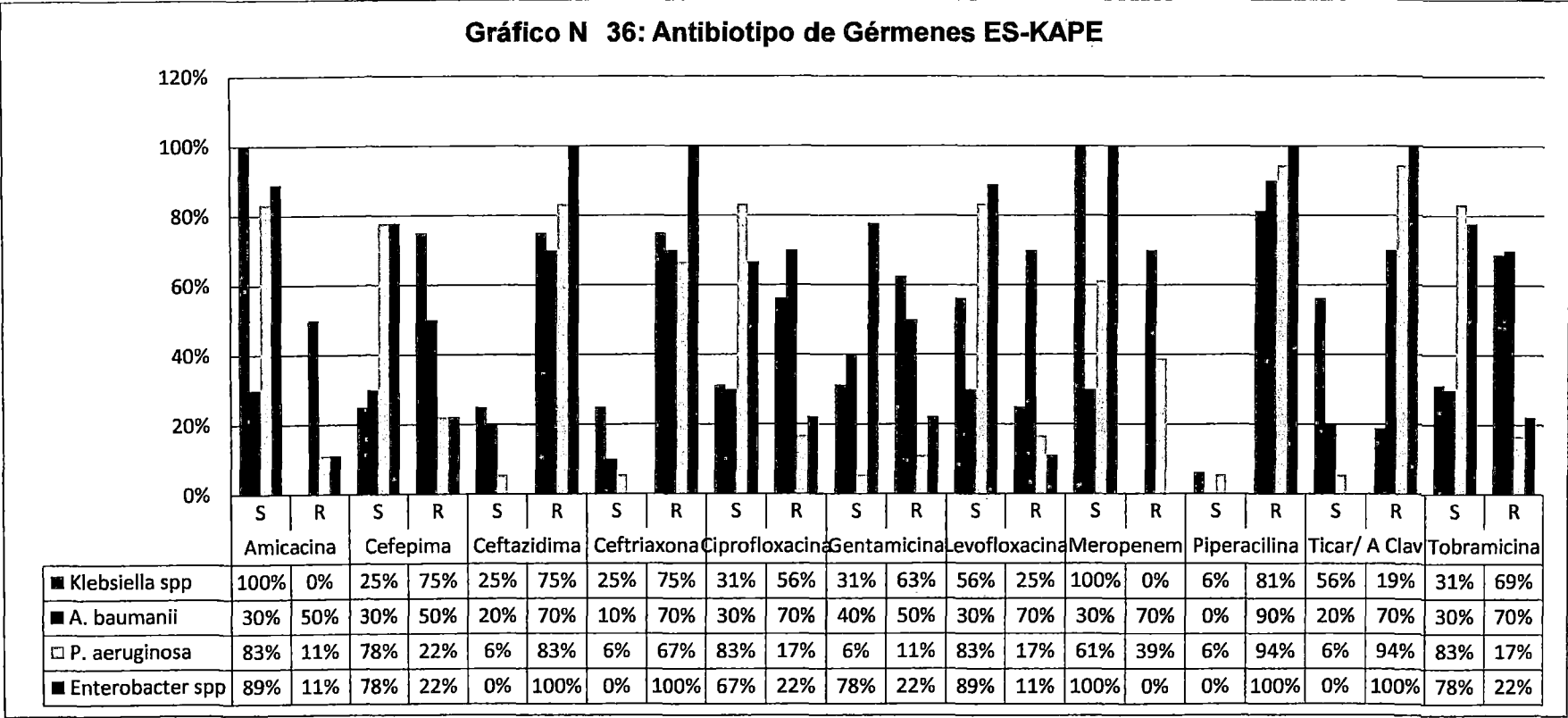
Se reportaron un total de 8 hemocultivos positivos a *S. maltophilia*, en el periodo de estudio. La Sensibilidad para Trimetoprim/Sulfametoxazol y Levofloxacin fue del 100%. El 50% fue Resistente a Ceftazidima.



Al analizar los antibiótipos de los gérmenes Gram Positivos del grupo ESKAPE, *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* *meticilin* *resistentes*, obtuvimos que el 100% muestran Resistencia a Ampicilina, Ciprofloxacina, Eritromicina y Penicilina. En cuanto a Sensibilidad el 100% son Sensibles a Daptomicina y Linezolid. La respuesta a Vancomicina varía en las dos bacterias, el SAMR muestra Sensibilidad del 100%, en el caso del *E. faecium* esta Sensibilidad solo llega al 33%.



Al analizar los antibiótipos de los gérmenes Gram Negativos del grupo ESKAPE, *Klebsiella spp*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp*, obtuvimos que la respuesta a las Cefalosporinas es predominantemente Resistente. Muestran mejor Sensibilidad al Meropenem, excepto el *A. baumannii* que su Sensibilidad solo llega al 30%.



DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN.

Cabe recalcar que este trabajo de tesis es meramente descriptivo y no podemos hacer relación alguna con un diagnóstico infeccioso en particular.

Este trabajo permite darnos cuenta de la problemática y situación actual de la resistencia bacteriana en nuestro hospital.

En todo el periodo del 2014 se obtuvieron 160 hemocultivos positivos procedentes de pacientes del Servicio I de UCI del HNERM, obtenidos de un total de 111 pacientes. La frecuencia fue mayor en varones, 53%, y en mujeres fue de 47%.

Analizando la edad de los pacientes con hemocultivos positivos obtuvimos que más del 50% son pacientes mayores de 60 años, lo cual se puede explicar por varias razones, una de las cuales es la mayor proporción de estos pacientes en este Hospital. Por otro lado, la edad mayor de 60 años aumenta el riesgo de adquirir una infección severa, ya que ésta se asocia a alteraciones anatómicas, fisiológicas e inmunológicas que hacen a estos pacientes más vulnerables. (38)

La procedencia de los Hemocultivos fue mayor de áreas clínicas hasta un 70%, procediendo de áreas quirúrgicas un 28%. Esto puede explicarse por la mayor complejidad de pacientes de áreas clínicas como Medicina Interna, Oncología, entre otras, pacientes que tienen mayor tiempo de estancia hospitalaria, haciéndolos más propensos a adquirir bacteriemias y desarrollar infecciones. (28)

De los resultados obtenidos se observó que los agentes encontrados con mayor frecuencia pertenecen al grupo de los Gram negativos (58%), seguidos por Gram positivos (42%). Al comparar estos datos con un estudio

realizado en el Hospital Almenara en el 2008, se coincide en el mayor porcentaje de bacterias Gram negativas. (9). Cabe resaltar que en este hospital las bacterias más frecuentes aisladas fueron *Staphylococcus aureus*. En nuestro estudio, esta bacteria ocupa el tercer lugar, precedida por *S. coagulans* negativos y *E. coli*.

La producción de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) se determinó en cuatro bacterias: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *Proteus mirabilis*. 65% de bacterias *E. coli* fueron productoras de BLEE. Diversos estudios demuestran que *K. pneumoniae* es la enterobacteria productora de BLEE por excelencia, probablemente esto se deba al hecho de que ésta especie forma parte de la flora normal, sobrevive durante un tiempo sobre la piel y los fomites, y adquiere con cierta facilidad plásmidos conjugativos. (18). En nuestro estudio 85% de *K. pneumoniae* fue productora de BLEE.

Respecto a los aislamientos microbiológicos, se aislaron 22 hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus*. El 45.5% de los pacientes con estos hemocultivos tenían 10 o más días hospitalizados en UCI. Respecto al perfil de susceptibilidad, la Sensibilidad a Vancomicina, Rifampicina, Linezolid y Daptomicina fue de 100%. El 100% de las bacterias son Resistentes a Penicilina y Ampicilina. Las infecciones causadas por *S. aureus* meticilin resistentes (SAMR) han sido reportadas en todo el mundo. Muchos estudios anteriores han demostrado la creciente prevalencia de cepas de SAMR en la comunidad y en el hospital. (36,37). En nuestro estudio se determinó, 77% de bacterias Resistentes a la Oxacilina. Se encontró relación entre días hospitalizados en UCI y Resistencia a Oxacilina, es decir a mayor días de hospitalizado en UCI, es más frecuente encontrar *S.*

aureus resistentes a Oxacilina. Al analizar estas variables se encuentra significancia estadística ($p=0.042$), es decir si existe relación entre la variables.

Con respecto a los *Staphylococcus coagulasa negativos*, las especies de *Staphylococcus* predominantes de los seres humanos, *S. epidermidis*, está ampliamente distribuida sobre la superficie del cuerpo. Al mismo tiempo, *S. epidermidis* es de lejos el organismo más recuperado frecuencia en los casos de bacteriemia, que representan el 50 % a más del 80 % de los aislamientos (39). En nuestro estudio se encontraron 30 hemocultivos positivos, 17(57%) a *S. epidermidis*, 10 (33%) a *S. haemolyticus* y 3 (10%) a *S. hominis*. Casi el 47% de los pacientes con estos aislamientos tenían de 0 a 2 días hospitalizados. En estudios previos las cepas de *S. coagulasa negativos* muestran hasta 82.6% de resistencia a la meticilina (39). En nuestro trabajo se tuvo Resistencia a la Oxacilina en el 97% de casos (29 de 30 hemocultivos), siendo este valor mayor a los *S. aureus*. El 100% de bacterias fueron Sensibles a Vancomicina, Linezolid y Daptomicina. No se encontró relación entre días hospitalizados y la Resistencia a Oxacilina. Se tuvo similar cantidad de Resistencia a la Oxacilina en los días 0 a 2 o en más de 10 días. El valor de $p=0.554$ nos indica que el resultado no es significativo y no existe una relación entre las variables número de días y Resistencia a Oxacilina.

Enterococcus es la tercera causa más común de bacteremia en diferentes hospitales. El *Enterococcus* Resistente a Vancomicina (VRE) es un problema importante en Europa, EE.UU., y América Latina y ha sido aislado en muchos otros países. Aunque VRE fue aislado por primera vez en 1986,

el porcentaje de resistencia a vancomicina aumentó 20 veces en los últimos 20 años, especialmente entre los pacientes en unidades de cuidados intensivos, con tasas reportadas de resistencia a la vancomicina variable internacionalmente desde 0 % a 35 %. (40). En nuestro estudio el 31% de *Enterococcus* fueron Resistentes a Vancomicina. Afortunadamente la Sensibilidad a Linezolid y Daptomicina fue del 100%. Cabe resaltar a *Enterococcus faecium* como el principal *Enterococo* resistente a Vancomicina, no se mostró Resistencia a Vancomicina en el *E. faecalis*.

Iniciando con las bacterias gram negativas, la más frecuente fue *E. coli*, con un total de 23 hemocultivos. 61% de los cuales fueron aislados en los primeros días de hospitalizado el paciente en UCI. La Sensibilidad a las Cefalosporinas, como Ceftriaxona fue de 26%, mostrando Resistencia hasta en 70% de los casos. En cuanto a los Carbapenems (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) la Sensibilidad llegó a ser 96%. Hoy por hoy y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenemes, siendo Imipenem el más estudiado hasta ahora (41). En cuanto a nuestro estudio 65 % de bacterias *E. coli* fueron productoras de BLEE. En los días 0 a 2 se encontró la misma frecuencia de cepas BLEE positivo y BLEE negativo. En pacientes hospitalizados más de 10 días fue más frecuentes encontrar BLEE. Sin embargo con $p=0.150$ encontramos que esta relación no es significativa, es decir no existe relación entre los días hospitalizado en UCI y la producción de BLEE. Este resultado puede atribuirse al hecho que

desde los primeros días de hospitalizado el paciente ya se encuentran BLEE, esta teoría podría ser motivo de futuros estudios.

Respecto al aislamiento de *Klebsiella spp*, se encontraron 16 hemocultivos, 13 de *K. pneumoniae* y 3 de *K. oxytoca*. El 56% del total de hemocultivos fueron hallados en pacientes hospitalizados más de 10 días en UCI. Rodriguez et al. (42) informó un simultáneo aumento de porcentaje de resistencia de *K. pneumoniae* a Imipenem (1,3% a 4,0 %), ciprofloxacina (10 % a 14 %), y cefotaxima (28 % a 31%) durante los periodos 2007-2009. En nuestro estudio, se demostró Sensibilidad a Cefalosporinas de 3° generación en un 25%, 75% se mostró Resistente. La Sensibilidad a los Carbapenem fue de 100%. El 75% de *Klebsiella spp* fueron productoras de BLEE. Al analizar la relación entre los días hospitalizados y la producción de BLEE, se halló $p=0.587$, es decir no se encontró relación, lo cual podría atribuirse al hecho de que en cualquier periodo de hospitalización siempre las cepas productoras de BLEE son más frecuentes.

En nuestro estudio se aislaron 18 hemocultivos para *Pseudomona aeruginosa*, de los cuales el 61% de los pacientes con estos hemocultivos tenían hospitalizados más de 10 días. No se encontró un Antibiótico ante el cual la bacteria sea 100% sensible. La mayor sensibilidad se registró en Ciprofloxacino, Levofloxacino y Tobramicina con 85%. A los Carbapenem (Imipenem, Meropenem) la Sensibilidad fue mayor del 50%. Alta Resistencia a antibióticos como Piperacilina/Tazobactam y ceftazidima (>80%). Estos son datos son muy importantes a la hora de optar por un tratamiento antibiótico empírico en UCI. Como lo demuestran Gonzales et al en el su estudio, donde confirman el fuerte papel protector del tratamiento

antimicrobiano inicial adecuado sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes de cuidado intensivo con bacteriemia por *P. aeruginosa*. (43)

En nuestro estudio se aislaron 12 hemocultivos positivos a *Acinetobacter spp*, 10 registrados para *A. baumannii* y 3 para *A. iwoffii*. No se aisló *Acinetobacter* en los primeros días de hospitalización. Casi el 92% se aislaron en más de 10 días de hospitalización. Es una de las razones por las cuales esta es una de las bacterias más típicas en UCI que en otros servicios. No se encontró un antibiótico 100% Sensible. La Resistencia en la mayoría de antibióticos es mayor al 50%, en Meropenem esta llega al 58%. En diversos estudios los resultados fueron similares mostrando alta resistencia a los antibióticos más comúnmente utilizados en la UCI, incluyendo imipenem, ciprofloxacino, cefepime, y piperacilina/tazobactam. (43).

La *Stenotrophomonas maltophilia* es otro de los típicos gérmenes de UCI, encontrándose más frecuente en pacientes hospitalizados más de 10 días (87.5%). Afortunadamente muestra Sensibilidad del 100% a antibióticos como Trimetoprim/Sulfametoxazol y Levoflaxicina.

En un reporte del 2009, la IDSA menciona los gérmenes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp*). (1). Destacan que en la actualidad causan la mayoría de hospitalizaciones por infecciones en EE.UU. y efectivamente "escapan" a los efectos de la antibióticos. Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) muestran el rápido aumento de las infecciones por *S. aureus* meticilina resistente, *E. faecium* resistente a Vancomicina, y *P.*

aeruginosa resistente a fluoroquinolonas. En nuestro estudio analizamos los gérmenes Gram Positivos y Gram Negativos pertenecientes al grupo ESKAPE. En cuanto a los Gram Positivos: *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes, obtuvimos que el 100% muestran Resistencia a Ampicilina, Ciprofloxacina, Eritromicina y Penicilina. En cuanto a Sensibilidad el 100% son Sensibles a Daptomicina y Linezolid. La respuesta a Vancomicina varía en las dos bacterias, el SAMR muestra Sensibilidad del 100%, en el caso del *E. faecium* esta Sensibilidad solo llega al 33%.

En cuanto a los gérmenes Gram Negativos del grupo ESKAPE, *Klebsiella* spp, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp, obtuvimos que la respuesta a las Cefalosporinas es predominantemente Resistente. Muestran mejor Sensibilidad al Meropenem, excepto el *A. baumannii* que su Sensibilidad solo llega al 30%.

Las implicancias de esta tesis sobrepasan un trabajo de investigación, los resultados obtenidos pueden ser aplicados en el ámbito clínico de este hospital, en pacientes de Cuidados Intensivos en los cuales se aislen bacterias en hemocultivos, ya sea por bacteriemias o por infecciones. Debemos tener claro los gérmenes que enfrentamos y conocer que antibióticos serán los más adecuados en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

- Los Antibiotipos en hemocultivos positivos de UCI muestran mayor frecuencia de bacterias gram negativas. El porcentaje de hemocultivos positivos en pacientes mayores de 60 años fue 51%, seguidos de pacientes entre 41 y 60 años con 36%. Las bacterias Gram positivas son Resistentes a Ampicilina y Penicilina en hasta 100% de hemocultivos. Las bacterias Gram negativas que muestran mayor resistencia son *P. aeruginosa* y *A.baumannii*.
- En bacterias Gram positivas la Sensibilidad a Linezolid y Daptomicina fue de 100%. Los *Staphylococcus* mostraron sensibilidad a Vancomicina en 100%, en *E. faecium* se encontró Resistencia a Vancomicina en 31% de las bacterias.
- En bacterias Gram negativas la resistencia a Cefalosporinas de 3° generación oscila en 70%, siendo más resistentes *Enterobacter spp.* La Sensibilidad a los Carbapenem es mayor del 96% en *E. coli* y *Klebsiella spp.* Por otro lado *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* muestran menor Sensibilidad.
- El 85 % de *Klebsiella pneumoniae* y el 65% de *Escherichia coli* fueron productoras de BLEE.
- Los *S. coagulasa negativos* muestran mayor Resistencia a la Oxacilina que los *Staphylococcus aureus*.

- Mientras mayor sean los días de hospitalización es más frecuente encontrar bacterias de *Staphylococcus aureus* resistentes a Oxacilina. En cuanto a producción de BLEE no se encontró relación significativa con días hospitalizados.
- Es más frecuente encontrar *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomona maltophilia* en pacientes hospitalizados más de 10 días en Unidad de Cuidados Intensivos.

RECOMENDACIONES

VII. RECOMENDACIONES.

Mejorar el conocimiento del perfil epidemiológico de nuestro hospital y conocer el Antibiotipo de los gérmenes más frecuentes.

Poner énfasis en la prevención y el tratamiento de las infecciones, incluyendo el uso apropiado de antibióticos; que puede ser mejorado con un adecuado tratamiento empírico basado en Antibiotipos de las bacterias más comunes en el servicio de procedencia del paciente.

Ampliar la elaboración de nuestro perfil epidemiológico con datos clínicos del paciente, como tipo de infección, criterios de sepsis, uso de dispositivos invasivos o destino del paciente al culminar el tratamiento antibiótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Boucher H., Talbot G., Bradley J. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1–12.
2. Boucher H., Talbot G., Benjamin D. et al. 10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(12):1685–94.
3. Labarca J.. Antibiotype utilization as an epidemiological marker in nosocomial infections: comparison with molecular epidemiology. *Rev Chil Infect* (2001); 19 (Supl. 2): s 157-160.
4. Maseda E., Mensa J., Valía J. et al. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(4):312-331
5. Dryden M., Johnson A., Ashiru-Oredope D. and Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2441–2443
6. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:155–64.

7. Ibrahi E., Sherman G., Ward S. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. CHEST / 118 / 1 / JULY, 2000: 146 -155.
8. Fridkin S.K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med 2000; 29 (Supl.4):64-8.
9. Paz R., Ponce de León P., Ramírez P. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. Acta Médica Peruana 25(3) 2008: 140-147.
10. Sikka R., Mann J., Deep, et al. Prevalence and Antibiotic Sensitivity Pattern of Bacteria Isolated from Nosocomial Infections in a Surgical Ward. Indian Journal of Clinical Practice, Vol. 22, No. 10, March 2012. Pág. 519 – 525.
11. Masterton R, et al. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections the clinical challenges. J Hosp Infect 2003;55 (Suppl 1):1-12.
12. WORLD HEALTH. Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs. Rev Panam Salud Pública. 2001; 10(4):284-94.
13. Tratado de Medicina Interna. Cecil. George M. Eliopoulos. "Capítulo 301: Principios del Tratamiento antinfecioso". Ed 23°. 2009. Pág. 2104-2112.
14. García C Patricia. y Pérez C Carlos. HEMOCULTIVOS. Profesionales de la Sección Bacteriología General. Pontificia Universidad Católica de Chile.
15. Tratado de Medicina Interna. Cecil. William A. Craig "Capítulo 309: Tratamiento antibacteriano". Ed 23°. 2009. Pág. 2150-2165.

16. Fatih B., Sinan U., Ali B. Hospital acquired bloodstream infections in neonatal intensive care unit Education and Research Hospital, stanbul, Turkey. J Infect Dev Ctries 2011; 4(2):074-082.
17. Mwanza T., Neema K., Erasmus K.. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital. BMC Pediatrics 2010, 10:39
18. Perozo M., Armindo J., Castellano G.,. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. Kasmera 37(1): 25 - 37, 2009.
19. Carlet et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2012, 1:11
20. Chang D., Arias T., Arroyo R., Cavenago A., et al. Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. Revista dela Sociedad Peruana de Medicina Interna 2008; vol 21 (2):62-65.
21. Gupta A., Sharma S., Arora A., et al. Changing trends of in vitro antimicrobial resistance patterns in blood isolates in a tertiary care hospital over a period of 4 years. Indian Journal of Medical Sciences. Vol 64. N° 11. November 2010. Pàg. 485-492.
22. Kollef; Sherman G.; Ward S.; Fraser J. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Clinical Investigations in Critical Care. Chest / 115 / 2 / February, 1999. Páginas 462 - 474.

23. Inan A., Ozgultekin A., Senbayrak S., et al. Alterations in Bacterial Spectrum and Increasing Resistance Rates in Isolated Microorganisms from Device-Associated Infections in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in Istanbul (2004–2010). *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2012; 65, 146-151.
24. Japoni A., Vazin A., Hamed M., et al. Multidrug-Resistant Bacteria Isolated from Intensive-Care-Unit Patient Samples. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009; 13 (2):118-122.
25. Zarrilli R., Giannouli M. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(5):335-341.
26. Karakok C., Tekin R., Yesilbag Z., Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17: 951-957
27. Padget D., Luque M., Rivera D., et al. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en el instituto hondureño de seguridad social. *REV. MED. HONDUR*, Vol 79, N° 3, 2011. Pàg. 117 -121.
28. Previsdomini M., Gini M., Cerutti B., Dolina M. et al. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *CLINICAL SCIENCE*. *Cmj*.2012.53.30
29. Radji M., Fauziah S., Aribinuko N. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial pathogens in the intensive care unit of Fatmawati Hospital, Indonesia. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* EL SEVIER. (2011)39-42.
30. Randrianirina F., Vaillant L., Ramarokoto C., et al. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial infections in surgery and intensive care wards in Antananarivo, Madagascar. *J InfectDevCtries* 2010; 3(4)

31. Sánchez R., Becerra G., Grajales L. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, vol. 30, núm. 2, abril-junio 2010. Página 53-58
32. Mohammad Shakibaie ET AL. Antibiotic resistance patterns and extended spectrum b-lactamase production among *Acinetobacter* spp. isolated from an intensive care Unit of a hospital in Kerman, Iran. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2012.
33. Talbot G., Bradley J., Edwards J. Bad Bugs Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Anti-Infective Development Pipeline, Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:657–68.
34. Vega S., Atencio M., Quintero A., et.al. ANTIBIOTIPOS DE CEPAS BACTERIANAS AISLADAS DE PACIENTES DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS. *Revista Médica de Panamá*, Vol. 24, No. 1, enero - mayo 1999.
35. Werner et al. Vancomycin-resistant vanB-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2012, 1:21
36. Vandenesch F, Naimi T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton- Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.

37. Venkatesh R., Jegatheswaran J., Luke D., et al. Risk factors for mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a single-centre retrospective cohort study. *CMAJ OPEN*, 2(4). 2014; E352-E359.
38. Alonso A., Alonso O., Caballero A. Bacteremia in intensive care. *Rev Cub Med Int Emerg* 2013;12(3) 193-206.
39. Hamidullah M., Yazgi H., Ozden K. et al. Comparison of Coagulase-Negative *Staphylococci* Isolated from Blood Cultures as a True Bacteremia Agent and Contaminant in Terms of Slime Production and Methicillin Resistance. *Eurasian J Med* 2014; 46: 115-9.
40. Regis R., Schwarzbald A. et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Antimicrobial Susceptibility, and Outcome. *BioMed Research International*. Volume 2014, Article ID 958469, 6 pages.
41. García A., García E. et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):57-66.
42. Luna C., Rodriguez E. et al. Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean. *Critical Care Research and Practice*. Volume 2014, Article ID 480463, 12 pages.
43. Gonzales A., Leal A., Cortez J. et al. Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomédica* 2014; 34 (Sup 1, pág 58-66.

ANEXOS

IX. ANEXOS.

ANEXO N°01: RECOLECCION DE DATOS – OBTENIDOS DE LA HISTORIA

CLINICA Y ANTIBIOGRAMA

<i>Características del paciente</i>				
N° DE H.C.	HC..... Fecha...../...../..... Hora:			
EDAD	16 – 40 años <input type="checkbox"/>	41 – 60 años <input type="checkbox"/>	> 60 años <input type="checkbox"/>	
DIAS HOSP. PREVIOS	0-2 días <input type="checkbox"/>	3-9 días <input type="checkbox"/>	10 o más días <input type="checkbox"/>	
SERV.	Quirúrgicas <input type="checkbox"/>	Clínicas <input type="checkbox"/>		
PROCEDENCIA	Gineco-Obstetricia <input type="checkbox"/>			
<i>Características del agente infeccioso</i>				
TINCION GRAM	Gram + <input type="checkbox"/>	Gram - <input type="checkbox"/>		
CEPA BACTERIANA			
RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	Betalactámicos:	S.... I..... R.....	Aminoglucósidos:	S.... I..... R.....
	Amoxicilina		Gentamicina	
	Amoxicilina/Ác.Clavulánico		Tetraciclinas:	S.... I..... R.....
	Ampicilina		Tetraciclina	
	Ampicilina/Sulbactam		Lincosamidas:	S.... I..... R.....
	Cefalexina		Clindamicina	
	Cefazolina		Quinolonas:	S.... I..... R.....
	Cefepima		Ciprofloxacino	
	Ceftazidima		Levofloxacino	
	Ceftriaxona		Moxifloxacina	
	Cefuroxime		Vancomicina:	S.... I..... R.....
	Oxacilina		Rifampicina:	S.... I..... R.....
	Piperacilina/Tazobactam		Trimetoprim/Sufametoxazol:	S. I. R.
	Carbapenémicos:	S.... I..... R.....	Otros:	
	Imipenem			
	Meropenem			
	Ertapenem			
	PRODUCCION DE BLEE	BLEE + <input type="checkbox"/>	BLEE - <input type="checkbox"/>	

ANEXO N° 02: CODIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

GRAM POSITIVOS									
AEROBIOS				ANAEROBIOS					
COCOS		BACILOS		COCOS		BACILOS			
Enterococos	A1	Bacillus	B1	Micromonas	C1	Clostridium	D1		
Micrococos	A2	Corynebacterium	B2	Peptostretococcus	C2	Lactobacillus	D2		
Staphylococos	A3	Dermatophuss	B3			Propionibacterium			
Streptococos	A4	Erysipelothris	B4						
		Gardnerella	B5						
		Listeria	B6						
		Nocardia	B7						
		Mycobacterium	B8						
GRAM NEGATIVOS									
AEROBIOS								ANAEROBIOS	
COCOS		BACILOS		VIBRIOS		OTROS		BACILOS	
Moraxella	E1	Citrobacter	F1	Actinobacillus	G1	Acinetobacter	H1	Fusobacterium	I1
Neisseria	E2	Enterobacter	F2	Aeromonas	G2	Bartonella	H2	Porphyromonas	I2
		Escherichia	F3	Campylobacter	G3	Bordetella	H3	Prevotella	I3
		Klebsiella	F4	Haemophilus	G4	Brucella	H4		
		Morganella	F5	Helicobacter	G5	Eikenella	H5		
		Proteus	F6	Pasteurella	G6	Francisella	H6		
		Salmonella	F7	Pseudomona	G7	Legionella	H7		
		Serratia	F8	Vibrio	G8				
		Shigella	F9						
		Yersinia	F10						

ANEXO N° 03: CODIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS	
Betalactámicos:	A
Amoxicilina	A1
Amoxicilina/Ac.Clavulánico	A2
Ampicilina	A3
Ampicilina/Sulbactam	A4
Cefalexina	A5
Cefepima	A6
Ceftazidima	A7
Ceftriaxona	A8
Cefuroxime	A9
Oxacilina	A10
Piperacilina	A11
Piperacilina/Tazobactam	A12
Ticarcilina/Ac Clavulánico	A13
Carbapenémicos:	B
Imipenem	B1
Meropenem	B2
Ertapenem	B3
Aminoglucósidos:	C
Gentamicina	C1
Tobramicina	C2
Tetraciclinas:	D
Tetraciclina	D1
Macrólidos:	E
Eritromicina	E1
Lincosamidas:	F
Clindamicina	F1
Quinolonas:	G
Ciprofloxacino	G1
Levofloxacino	G2
Moxifloxacina	G3
Vancomicina:	H1
Rifampicina:	J1
Trimetoprim/Sufametoxazol:	K1
Línezolid:	L1